

ANNALES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

**Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire
ET
Mécanisme de l'infection tuberculeuse**

TROISIÈME MEMOIRE

PAR

A. CALMETTE

Directeur de l'Institut Pasteur de Lille

ET

G. GUÉRINMédecin - vétérinaire,
Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur de Lille.

La localisation si fréquente de l'infection tuberculeuse aux poumons et la rareté des lésions intestinales chez les phtisiques paraissent *a priori*, difficilement conciliables avec les conclusions que nous avons formulées dans nos précédents mémoires¹ au sujet de l'origine intestinale de la tuberculose pulmonaire et des adénopathies trachéo-bronchiques dites *primitives*.

Il est donc de la plus haute importance d'établir le rôle exact des poussières sèches ou humides souillées de bacilles, et de vérifier si celles-ci sont *normalement* susceptibles de pénétrer avec l'air inspiré jusque dans les alvéoles et d'y provoquer des lésions spécifiques.

Les expériences bien connues de *Cornet*, celles de *Cadéac* et surtout celles entreprises par *Nocard et Rossignol* à Pouilly-le-Fort, sous les auspices de la Société de Médecine vétérinaire pratique, en 1900, semblent avoir établi que l'appareil respiratoire constitue la voie la plus ordinaire et la plus efficace de l'infection tuberculeuse et que les résultats sont à peu près les

1. Ces Annales, octobre 1906 et mai 1906.

mêmes quand les matières tuberculeuses sont *inhalées* à l'état de poussières sèches impalpables ou à l'état de fines particules liquides tenant des bacilles en suspension, comme c'est le cas lorsque l'animal tuberculeux tousse ou s'ébroue au voisinage d'animaux sains¹.

Plus récemment encore *Lubarsch*², sans nier d'une manière absolue l'origine digestive, indique que les bacilles tuberculeux sont apportés par l'air jusque dans les bronches de petit calibre. De là, les lésions gagnent les alvéoles ou s'étendent au tissu péribronchique ; puis les germes infectent le système lymphatique et les ganglions, d'où ils partiraient après un temps variable pour se diffuser dans l'économie par la voie sanguine.

La plupart des anatomo-pathologistes avec *Rindfleisch*, *Charcot*, *Cornil* et *Ranvier*, appuient cette manière de voir : ils admettent que les nodules péribronchiques, si souvent observés au niveau de l'éperon que forment les bronches lorsqu'elles se divisent en bronches lobulaires, représentent la manifestation initiale de la tuberculose du poumon.

Or, les faits que nous avons expérimentalement constatés contredisent formellement cette interprétation. Alors même que l'infection tuberculeuse pulmonaire est réalisée, soit chez la chèvre, soit chez les bovins jeunes ou adultes, par l'ingestion à la sonde d'un unique repas infectant de bacilles tuberculeux d'origine bovine (en prenant les précautions les plus rigoureuses pour éviter la contamination des premières voies respiratoires), nous voyons dans tous les cas apparaître en même temps, après 30 à 45 jours, des tubercules périphériques sous-pleuraux, surtout localisés aux sommets et au bord antérieur des deux poumons, et des tubercules péribronchiques autour des dernières ramifications des bronchioles lobulaires. Les granulations tuberculeuses ne se développent jamais primitivement dans les alvéoles : tantôt elles font saillie à l'intérieur de celles-ci ou à l'intérieur des bronchioles et finissent par les remplir ; tantôt elles distendent les parois alvéolaires et se montrent enserrées de tous côtés par les fibres élastiques des cloisons. Mais on les voit toujours se constituer à l'intérieur des vaisseaux capillaires qu'elles ne tardent pas à

1. *Bulletin de la Société de médecine vétérinaire pratique*, 1901.

2. *Fortschritt der medicin*, 10 juin 1904.

oblitérer complètement par suite de l'accumulation des cellules lymphatiques polynucléaires qui viennent se grouper autour de la cellule géante en formation.

Il apparaît donc évident que le processus tuberculeux débute dans les capillaires du poumon et, de préférence, dans leurs ramifications les plus fines qui rampent dans le tissu conjonctif très dense de la surface pleurale ou des bronches lobulaires. La tuberculisation intra-alvéolaire ou intrabronchique ne s'établit que *secondairement* par suite de la procidence des tubercules dans les alvéoles ou dans les bronches.

* *

En sacrifiant, comme nous l'avons fait, des animaux infectés par les voies digestives, à des époques variables, mais toujours peu éloignées d'un unique repas infectant administré à la sonde, il est facile de suivre, pour ainsi dire pas à pas, la progression des bacilles depuis l'intestin jusqu'aux poumons ou jusqu'aux ganglions trachéo-bronchiques, et d'assister à tous les stades d'évolution des lésions tuberculeuses.

On constate ainsi que, dès la vingt-quatrième heure, chez les adultes, et seulement vers le cinquième jour chez les jeunes à la mamelle, on trouve des bacilles dans les poumons. Chez les adultes comme chez les jeunes, le passage des bacilles à travers l'épithélium intestinal s'effectue, sans produire la moindre lésion, par les espaces intercellulaires. Aussitôt qu'ils ont pénétré dans les canaux chylifères, les bacilles, libres jusque-là, deviennent la proie des leucocytes et ceux-ci les véhiculent désormais à travers les ganglions qui les retiennent plus ou moins longtemps. Chez les animaux très jeunes, ils s'accumulent dans la couche corticale des ganglions et, lorsque le repas infectant a été copieux, ils ne tardent pas à y produire des lésions tuberculeuses. Lorsqu'au contraire l'animal n'a ingéré qu'une petite quantité de bacilles, les ganglions les retiennent, augmentent de volume, en laissent échapper quelques-uns (*toujours inclus dans des leucocytes*) par leurs canaux efférents vers le canal thoracique, puis finissent par s'affaisser. Mais, pendant plusieurs mois, bien qu'on n'y trouve plus de bacilles colorables sur les coupes, l'inoculation

de ces ganglions au cobaye montre qu'ils en recèlent encore un certain nombre.

Si la quantité de bacilles absorbés par l'intestin a été assez considérable, on voit bientôt apparaître dans toute l'étendue des deux poumons, mais surtout aux sommets, sur le bord antérieur et sur la face pleurale de ces organes, des petits tubercules translucides ressemblant exactement aux tubercules morveux récents du cheval.

Lorsque le jeune bovin a fait un unique repas infectant, il réagit toujours à la tuberculine du *vingt-cinquième au trentième jour*. Les lésions tuberculeuses sont alors constituées; mais, le plus souvent, elles évoluent lentement vers la guérison et, après 3 ou 4 mois, la réaction à la tuberculine ne se produit plus. Les poumons de l'animal sacrifié à ce moment laissent apercevoir de petites cicatrices fibreuses sous-pleurales : l'inoculation de ce tissu cicatriciel au cobaye ne donne plus la tuberculose.

Il arrive fréquemment, et surtout chez les animaux jeunes, que les lésions pulmonaires sont nulles ou très discrètes et que l'infection ne se manifeste que par l'engorgement ou la tuberculisation des ganglions trachéo-bronchiques et médiastinaux.

Lorsque l'unique repas infectant a été peu copieux, ces lésions ont une grande tendance à guérir. Par contre, si l'ingestion de bacilles virulents a été renouvelée une ou plusieurs fois à de courts intervalles (15 à 30 jours), la tuberculisation et la caséification des ganglions trachéo-bronchiques et celle des poumons se poursuivent très vite.

Nous avons toujours constaté que, plus les animaux (bovins ou caprins) sont jeunes, mieux la rétention des bacilles et des leucocytes qui les ont englobés s'effectue dans les ganglions. Ceux-ci augmentent alors de volume en proportion de l'intensité de l'infection.

Chez les animaux adultes, au contraire, la réaction ganglionnaire, surtout mésentérique, est nulle (bien que ces ganglions, inoculés aux cobayes, leur donnent la tuberculose), et les lésions pulmonaires s'établissent presque immédiatement.

Nous avons déjà expliqué que, suivant nous, ces différences tiennent à la texture histologique des tissus. Tandis que les ganglions lymphatiques des animaux à la mamelle montrent

leurs follicules et leurs cordons folliculaires étroitement tassés les uns contre les autres et ne laissent aucun vide dans les intervalles des vaisseaux sanguins, les ganglions des adultes sont criblés de vacuoles séparées par des cloisons fibreuses et de larges canaux dans lesquels les leucocytes circulent avec la plus grande aisance.

Or, si l'on prend soin d'examiner au microscope, en chambre humide, ce qu'il advient des leucocytes polynucléaires qui englobent des bacilles tuberculeux, dans un exsudat péritonéal par exemple, il est facile de constater que celles de ces cellules microphages qui sont bourrées de bacilles perdent très vite leur mobilité, alors que les leucocytes qui ne renferment qu'un ou deux bacilles conservent longtemps leurs mouvements amoïdes.

Le même fait s'observe dans l'exsudat péritonéal des cobayes inoculés avec des bacilles tués par le chauffage à 100°.

Ce phénomène nous apprend pourquoi les leucocytes qui ont englobé beaucoup de bacilles ont une si grande tendance à s'arrêter plutôt dans les capillaires si ténus du poumon et dans ceux qui rampent à travers le tissu conjonctif extrêmement serré des membranes séreuses. Lorsqu'un de ces leucocytes, bourré de microbes, perd sa mobilité, il encombre toute la lumière d'un vaisseau à la manière d'un corps étranger *toxique*, donc *irritant* pour la paroi endothéliale qui réagit en provoquant son englobement par une des cellules de cette paroi vasculaire (cellules endothéliales macrophages). Et la lésion tuberculeuse initiale (cellule géante) se constitue.

Lorsqu'au contraire le leucocyte n'a englobé qu'un ou deux bacilles, il garde pendant longtemps la faculté de se mouvoir et de traverser par diapédèse les parois des vaisseaux capillaires. Il pénètre alors dans les vaisseaux lymphatiques du poumon qui le charrient jusqu'aux ganglions trachéo-bronchiques ou médiastinaux, lesquels le retiendront parfois assez longtemps pour qu'il meure à son tour et y crée une lésion tuberculeuse ; ou bien ils l'emporteront dans le torrent lymphatique et le ramèneront au canal thoracique, puis dans la petite circulation veineuse jusqu'au cœur droit, d'où il sera de nouveau projeté vers le poumon.

Tous les faits expérimentaux que nous avons observés et

les constatations histologiques que nous avons effectuées nous obligent à comprendre ainsi le mécanisme de l'infection tuberculeuse, lorsque celle-ci résulte de l'ingestion de bacilles tuberculeux virulents.

Nous verrons, dans un prochain mémoire, qu'ils nous ont conduits tout naturellement à étudier et à comprendre de la même manière le mécanisme de la défense normale et de la vaccination contre la tuberculose.

* * *

Mais nous devons tout d'abord rechercher pourquoi, contrairement à nous, certains expérimentateurs ont cru réaliser plus aisément l'infection des grands animaux (bovins) par les voies respiratoires que par les voies digestives.

Les expériences instituées à ce sujet en 1900 à Pouilly-le-Fort par *Nocard* et *Rossignol* méritent particulièrement de fixer notre attention.

Dans leur mémoire publié par la Société de médecine vétérinaire pratique, ces savants déclarent avoir presque constamment échoué dans leurs essais de contamination des bovidés par les voies digestives. La cause de ces insuccès réside manifestement dans le mode opératoire qu'ils avaient adopté. Nous avons établi en effet¹ que le procédé qui consiste à faire ingérer aux animaux d'expérience des produits provenant d'organes tuberculeux grossièrement divisés au hachoir, était des plus défectueux. Par contre, si on leur fait ingérer, au moyen d'une sonde œsophagiennes, une quantité minime de bacilles virulents (0 gr. 10, pesés à l'état frais)² soigneusement triturés au mortier d'agate et finement émulsionnés dans un flacon avec des billes de cristal, *on obtient constamment un résultat positif*. Cette condition est d'ailleurs réalisée dans la contagion naturelle, car les bacilles tuberculeux contenus dans le lait et ceux rejetés avec les mucosités pulmonaires, ou pendant les efforts de toux, sont dans un état parfait de division qui rend leur absorption absolument efficace.

Nocard et *Rossignol* ayant obligé des animaux à respirer, à

1. Ces *Annales*, mai, 1906, p. 354.

2. Ce chiffre de 0^{gr.}10 correspond, d'après nos expériences, à la quantité de bacilles que renferment, en moyenne, *dix litres* de lait provenant d'une vache atteinte de mammite tuberculeuse.

l'aide d'un dispositif spécial, dans une atmosphère chargée de bacilles tuberculeux desséchés ou en suspension dans de l'eau pulvérisée, réussirent toujours à produire d'emblée des lésions pulmonaires. Les autopsies faites 32 et 55 jours après le début de l'expérience, montrèrent de petits tubercules disséminés *sous la plèvre dans le tissu conjonctif interstitiel* et les auteurs en concluent que les bacilles avaient pénétré à travers les parois alvéolaires.

Un doute s'éveilla cependant dans leur esprit, car, contrairement à leurs prévisions, l'inoculation directe, dans la trachée, d'une grande quantité de bacilles finement émulsionnés, fut impuissante à reproduire la granulie pulmonaire constatée dans les expériences précédentes. Ils attribuèrent ce fait à ce que les bacilles émulsionnés ne peuvent arriver jusqu'aux alvéoles parce qu'ils sont ramenés avec les mucosités des grosses bronches et rejetés au dehors.

Nos expériences précédentes nous ayant convaincus que, dans la série d'essais de contamination par les voies respiratoires réalisés par *Nocard* et *Rossignol*, les animaux s'étaient infectés non point en *respirant* les poussières sèches ou humides, mais en les *avalant*, nous avons jugé indispensable de rechercher si nous pourrions obtenir les mêmes lésions en faisant ingérer à des bovins de même âge et de même race des bacilles tuberculeux virulents, et en évitant, par l'emploi de la sonde œsophagienne, toute infection possible du pharynx.

Voici le relevé de nos observations :

Exp. — Six génisses de race bretonne âgées de 8 à 10 mois, provenant, comme celles utilisées par *Nocard* et *Rossignol* en 1900, de chez *M. Guilloury* (*de Redon*) font à la sonde, 4 jours après une injection négative de tuberculine, un repas infectant de 0 gr. 25 de bacilles tuberculeux bovins de virulence moyenne (de même origine que ceux qui nous ont servi dans nos études antérieures).

Nous décidons que 4 de ces génisses seulement seront soumises tous les 6 jours à l'épreuve de la tuberculine (*n^o 43, 44, 45 et 46*), comme les vaches 5, 6, 7 et 8 de l'expérience de Pouilly-le-Fort. Les deux autres (*47 et 48*) ne seront soumises à cette épreuve qu'après 30 jours.

Pendant le mois qui suivit, la température de ces animaux, prise matin et soir, s'est toujours maintenue dans la normale; leur santé s'est montrée parfaite. A aucun moment les 4 génisses tuberculinées tous les 6 jours n'ont manifesté la plus petite réaction. Cependant les *n^o 47 et 48*, tuberculinés seulement le 30^e jour, ont réagi nettement à l'épreuve : *4^e 3, 4^e 5*.

L'accoutumance à la tuberculine semble donc avoir masqué, pour les autres, la réaction que nous avons constatée au 30^e jour chez ces deux génisses.

L'abattage des animaux portant les numéros impairs 43, 45 et 47, est résolu pour le lendemain.

Les constatations faites au cours de ces autopsies ont été exactement semblables sur les trois cadavres; aussi, pour éviter des redites, ne donnerons-nous que le résumé des observations faites sur un seul animal, le n° 47.

Autopsie faite en présence de MM. Charlet et Bernard, vétérinaires.

Cadavre en médiocre état d'embonpoint. A l'ouverture de la cavité abdominale, il s'écoule une petite quantité de sérosité citrine. Les ganglions mésentériques ont sensiblement leur volume normal. Sur la coupe, ils sont souples au toucher et ne laissent voir aucune trace de lésion tuberculeuse constituée; cependant la zone corticale est infiltrée d'un grand nombre de fines granulations grises.

Les organes de la cavité abdominale ainsi que leurs ganglions annexés paraissent sains.

Les ganglions médiastinaux et bronchiques ont conservé leur volume normal. souples sur la coupe, ils ne présentent aucune lésion tuberculeuse. Dans la zone corticale cependant, on trouve un certain nombre de granulations grises.

Les deux poumons sont parsemés de tubercules très fins dont les plus gros ont la dimension de la tête d'une petite épingle. Ils sont complètement translucides et ne présentent aucune trace d'inflammation à leur périphérie. Ils sont situés dans la plèvre, à la périphérie des lobules, dans le tissu conjonctif interstitiel.

Les ganglions rétro-pharyngiens paraissent indemnes.

Une dizaine des petits tubercules sous-pleuraux et périlobulaires, sont excisés avec des ciseaux houilllis, finement triturés dans un peu d'eau stérile et inoculés dans le péritoine de 4 cobayes.

Des fragments de ganglions bronchiques sont triturés et inoculés sous la peau de la cuisse de 4 autres cobayes.

45 jours après, les 4 premiers cobayes sont amaigris; on en sacrifie 2 qui présentent de petits foyers tuberculeux de l'épipoon, avec bacilles colorables.

Les 4 autres inoculés avec les fragments de ganglion bronchique sont nettement tuberculeux.

Après 30 jours, comme dans les expériences d'inhalation de Nocard et Rossignol, les poumons de nos animaux infectés par les voies digestives étaient donc déjà parsemés de tubercules provenant de l'arrivée en masse d'un excès de bacilles que la barrière ganglionnaire avait été impuissante à retenir.

La moindre étendue de leurs lésions résulte, d'une part, de ce que notre bacille bovin est moins virulent que celui qu'uti-

lisait Nocard (nous en avons eu la preuve en le comparant avec ce dernier d'après une semence de la même origine qu'à bien voulu nous remettre *Vallée, d'Alfort.*) D'autre part, de ce que, pendant et après les cinq minutes que dura, pour chaque animal, dans les expériences de *Nocard et Rossignol*, l'inhalation des poussières sèches ou humides, la déglutition répétée d'un grand nombre de petits bols salivaires successifs a dû entraîner peu à peu toutes les particules virulentes déposées dans les fosses nasales et sur le pharynx. Or, nous avons appris à connaître l'extrême efficacité de l'infection par ces petits bols salivaires, mêlés de virus, qui évitent le rumen et suivent directement la gouttière scophagienne pour se rendre dans les troisième et quatrième estomacs.

L'autopsie ultérieure des trois dernières génisses n'a fait qu'affermir nos conclusions dans le même sens.

Pour ces trois animaux, le programme qui avait été arrêté au début de l'expérience continua à être suivi :

Exp. — Les n°s 44 et 46 ont reçu tous les 6 jours une injection de tuberculine et le n° 48 fut laissé au repos.

Leur état général demeura excellent.

Notons pourtant que le n° 44 réagit violemment à la tuberculine le 46^e jour (1^o,8) : le n° 46 réagit seulement le 52^e jour (1^o,2). Aux inoculations suivantes, l'accoutumance se manifeste de nouveau, car les 2 génisses ne réagissent plus.

Le n° 48 qui avait réagi de 1^o,5 le 30^e jour et qui avait été laissé au repos, réagit de nouveau de 1^o,5 la veille de l'abattage décidé pour le 60^e jour. Cette genisse est autopsiée en présence de M. Charlet, vétérinaire de l'abattoir.

Les ganglions mésentériques ont sensiblement leur volume normal ; ils sont souples, mais à la coupe on trouve leur zone corticale farcie de granulations grises, avec quelques petits tubercules caséifiés.

Les ganglions bronchiques et médiastinaux sont doublés de volume et bourrés de granulations tuberculeuses jaunes, saillantes sur la coupe et déjà caséifiées pour la plupart.

Fait surprenant, *les deux poumons sont absolument indemnes*. On n'y retrouve plus trace des tubercules translucides qui existaient chez les trois bêtes précédentes abattues après 30 jours.

Même absence complète de lésions pulmonaires chez les génisses n°s 44 et 46 qui présentent, comme le n° 48 des tubercules caséifiés en très grand nombre dans les ganglions mésentériques et surtout dans les ganglions bronchiques.

Il est donc évident que les trois animaux dont il s'agit ont

guéri leurs lésions pulmonaires entre le 30^e et le 60^e jour après l'unique repas infectant.

Il ne faudrait pas en conclure qu'ils eussent sûrement guéri un peu plus tard leurs tubercules ganglionnaires, ceux-ci étant déjà caséifiés, mais le seul fait qu'ils ont pu se débarrasser si parfaitement et si vite, d'un nombre probablement considérable de tubercules pulmonaires translucides, est extrêmement important à constater.

Il nous montre que *les lésions tuberculeuses du poumon, consécutives à l'ingestion d'un unique repas infectant de bacilles bovins, sont susceptibles de guérir avec une extrême facilité.*

De nombreuses expériences effectuées dans d'autres buts nous ont prouvé qu'il s'agissait là d'une loi générale ; que les animaux infectés une seule fois par les voies digestives avec une dose modérée de bacilles virulents guérissent et cessent toujours de réagir à la tuberculine après environ trois mois ; tandis qu'au contraire les animaux auxquels on fait absorber deux ou plusieurs repas infectants consécutifs, à quelques jours ou quelques semaines d'intervalle, ne guérissent jamais.

Une seule infection est donc curable et plusieurs infections répétées ne le sont plus.

Cette constatation est extrêmement importante. Nous aurons bientôt l'occasion de revenir sur les conséquences qui en découlent au point de vue de l'immunité antituberculeuse.

* *

Nous avons vu plus haut que Nocard et Rossignol essayèrent vainement de provoquer la formation de lésions tuberculeuses pulmonaires par l'inoculation directe de bacilles virulents dans la trachée. « C'est, disent-ils, que le virus n'arrive pas au contact des alvéoles pulmonaires : il ne dépasse pas les fines bronches et est rejeté au dehors par les mucosités bronchiques. »

Nous avons pu nous convaincre, en effet, qu'il est extrêmement difficile de faire pénétrer directement par les voies respiratoires jusqu'au poumon, soit des poussières inertes, soit des microbes. Avec les poussières inertes, lorsque la muqueuse trachéale est indemne, on n'y parvient presque jamais ; elles réussissent à peine à atteindre les ramifications des grosses

bronches; les cellules épithéliales les arrêtent au passage et les rejettent vers le pharynx.

Avec les bacilles tuberculeux réduits en poussières sèches, il en est de même. En collaboration avec *Vansteenberghe*, dont on connaît les travaux sur l'anthracose expérimentale¹, nous avons réalisé l'expérience que voici :

Exp. — Deux cobayes adultes ont été placés dans une cloche de verre à l'intérieur de laquelle on produisait pendant 20 minutes, à l'aide d'une soufflerie, un violent courant d'air entraînant une grande quantité de bacilles tuberculeux d'origine bovine, fraîchement desséchés et finement pulvérisés.

Aussitôt après, dans la cloche même, les animaux ont été tués par le chloroforme et inondés d'un liquide antiseptique.

On les autopsie immédiatement et on recueille séparément, dans des vases stériles, pour les triturer et les inoculer tout de suite à d'autres cobayes, la trachée, l'œsophage, les lobes antérieurs et les lobes postérieurs des deux poumons.

Deux cobayes témoins reçoivent le même jour dans le péritoine une légère émulsion des mêmes bacilles secs qui ont servi à l'expérience. Ils meurent après 32 et 41 jours, avec des lésions de tuberculose généralisée.

Les deux cobayes inoculés avec l'œsophage succombent l'un le 45^e jour, l'autre le 67^e jour, tuberculeux.

Des deux cobayes inoculés avec la trachée, l'un meurt le 39^e jour, mais on ne lui trouve aucune lésion tuberculeuse. Le second est sacrifié 4 mois après. Il présentait dans la rate et dans les poumons quelques tubercules assez peu développés pour n'avoir pas provoqué d'amaigrissement.

Des quatre cobayes inoculés avec les différentes portions des poumons, deux ont été sacrifiés au bout d'un mois : ils étaient absolument sains. Un troisième meurt 63 jours après l'inoculation (émulsion des lobes antérieurs) avec des lésions tuberculeuses typiques.

Le quatrième, sacrifié après 4 mois n'a pas maigri ; on lui trouve cependant quelques tubercules rares, mais caséifiés, dans la rate, dans les ganglions et dans les poumons.

Par conséquent, malgré les conditions tout à fait exceptionnelles dans lesquelles nos cobayes ont été placés en vue de réaliser l'infection directe de leurs poumons par les poussières sèches extrêmement riches en bacilles, un très petit nombre de ceux-ci seulement a pu pénétrer jusqu'aux ramifications bronchiques et même jusque dans la trachée. Rien ne prouve que ces bacilles eussent produit chez ces animaux des lésions tuberculeuses et qu'ils n'eussent point été expulsés avec les

1. Ces *Annales*, décembre 1905.

cellules à poussières et les mucosités bronchiques. Mais tout porte à penser que les bacilles déjà abondamment ingérés et tapissant l'œsophage n'eussent pas tardé à transporter les germes infectants jusqu'aux poumons par les voies digestives.

Chez les grands animaux, on constate de même qu'il est presque impossible, soit par inhalation, soit par insufflation intra-trachéale, de faire pénétrer des poussières au delà des premières ramifications bronchiques. C'est ce qui explique l'insuccès d'un si grand nombre de tentatives effectuées en vue d'infecter directement le poumon par la trachée.

On ne peut réaliser avec certitude l'infection parenchymateuse primitive du poumon qu'en inondant cet organe avec une grande quantité de liquide tenant en suspension des bacilles finement émulsionnés.

Nous rappelant les expériences de *G. Colin*, relatives à la rapidité d'absorption des liquides par les voies respiratoires, (absorption tellement intense que ce savant a pu verser jusqu'à 25 litres d'eau en 6 heures dans la trachée d'un cheval sans que cet animal en parût très incommodé), nous avons voulu faire l'essai que voici :

Exp. — Une vache de trois ans, indemne de tuberculose, reçoit dans la trachée, au moyen d'une sonde flexible poussée avec précautions jusqu'à la bifurcation des bronches, — par conséquent dans une zone non excitable au point de vue du réflexe de la toux, — 40 centigrammes de bacilles bovins, pesés à l'état frais, finement émulsionnés dans deux litres d'eau stérile. Le liquide est versé très lentement par la lumière de la sonde.

A la fin de l'opération, la respiration s'accélère et un accès de suffocation se produit, mais la bête, soutenue des deux côtés, reste debout sur le sol et aucun effort de toux ne se manifeste. Quelques heures après, tout est rentré dans l'ordre. Quatre jours plus tard, la respiration s'accélère légèrement (24 à la minute) et l'animal fait entendre de temps en temps une quinte de toux. La température s'élève et atteint le soir 39°,4, mais l'état général se maintient assez satisfaisant. A partir du 13^e jour, les mucosités recueillies dans le pharynx, au moyen d'une épouge fixée à l'extrémité d'un fil de fer, contiennent des bacilles en abondance. On constate qu'après chaque quinte l'animal déglutit les produits de son expectoration.

Le 25^e jour, l'appétit devient capricieux et la fièvre continue.

Craignant que la déglutition des mucosités virulentes ne vienne modifier l'aspect des lésions pulmonaires primitives que nous cherchions à produire, nous décidons l'abattage le 28^e jour.

Autopsie immédiatement après la mort, en présence de MM. Charlet et Bernard, vétérinaires.

La masse intestinale est soigneusement enlevée et placée sur une table. Les ganglions mésentériques sont augmentés de volume, mais mous. Sur la coupe, la plupart d'entre eux montrent leur zone corticale farcie de granulations grises, sans tubercules constitués. Les ganglions annexes du foie, de la rate et des reins présentent les mêmes altérations. La muqueuse intestinale et tous les viscères de la cavité abdominale ne portent aucune lésion.

Les *poumons* sont retirés de la cavité thoracique. La pulpe des doigts promenée à leur surface ne décèle la présence d'aucun tubercule siégeant à la périphérie de ces organes sous la plèvre, mais leur surface présente l'aspect d'une véritable mosaïque constituée par des foyers d'hépatisation correspondant à des lésions de broncho-pneumonie lobulaire qui ressemblent à celles que l'on rencontre dans la pasteurellose chronique ou dans la bronchopneumonie vermineuse.

Les ganglions médiastinaux, bronchiques et rétro-pharyngiens ont leur zone corticale farcie de granulations grises sans tubercules caséifiés.

L'examen histologique du poumon permet de constater l'existence dans les *alvéoles* d'un très grand nombre de tubercules à divers stades, depuis la granulation jusqu'au tubercule caséifié. *Les parois alvéolaires participent ici directement à la formation des tubercules jeunes*, ce que nous n'avons jamais constaté dans les lésions pulmonaires des animaux infectés par le tube digestif, non plus que dans celles des bovidés trouvés tuberculeux aux abattoirs, ni dans celles des pièces anatomiques provenant de sujets tuberculeux humains, *en dehors des cas où il existe des cavernes*.

Aussitôt après l'autopsie, nous avions inoculé 4 cobayes avec des fragments de ganglions mésentériques, 2 avec les ganglions du médiastin, 2 avec les bronchiques et 2 avec les rétro-pharyngiens. 35 jours après, tous ces cobayes, porteurs d'adénites spécifiques, furent sacrifiés et trouvés tuberculeux.

L'infection des divers groupes ganglionnaires s'est donc effectuée, chez la vache dont il s'agit, postérieurement à celle du poumon et elle paraît bien évidemment résulter de l'absorption intestinale des nombreux bacilles qui ont été ingérés avec les mucosités d'expectoration.

Cette expérience montre que la tuberculisation directe du poumon peut s'obtenir dans les conditions tout à fait exceptionnelles dans lesquelles nous nous sommes placés, et qui ne se rencontrent jamais en pratique. Les tubercules se constituent alors primitivement aux dépens des parois alvéolaires, grâce à l'énorme diapédèse de leucocytes qui s'effectue au travers de celles-ci pendant l'absorption du liquide qui vient accidentellement les inonder; mais les lésions initiales observées restent très différentes de celles que l'on constate le plus ordinaire-

ment dans la tuberculose pulmonaire, chez l'homme et chez les animaux.

* * *

CONCLUSIONS

Il est inutile, croyons-nous, d'insister davantage sur la discussion des faits expérimentaux qui ont servi jusqu'à ce jour à étayer la doctrine de la contagion tuberculeuse par les voies respiratoires. En dehors de ceux que nous avons rapportés ci-dessus, aucun ne permet d'écartier l'objection que les bacilles ont été absorbés presque sûrement par le tube digestif et ne sont parvenus que secondairement aux poumons.

La preuve nous paraît donc évidente que, *dans l'immense majorité des cas, hormis ceux où l'on peut invoquer l'apport direct des bacilles sur une lésion préexistante du larynx ou de la trachée,* les localisations pulmonaires ou pleurales de la tuberculose résultent de l'arrêt, dans les capillaires du poumon ou des plèvres, de leucocytes microphages immobilisés par les sécrétions toxiques des bacilles qu'ils ont englobés.

On peut en dire autant, sans aucun doute, de toutes les localisations osseuses, articulaires, méningées, etc.⁴:

Les tuberculoses ganglionnaires elles-mêmes, telles l'adénopathie trachéo-bronchique (ainsi que *Vallée, d'Alfort*, l'a démontré pour les veaux, et nous-mêmes avec *Deléarde* pour les veaux et pour les jeunes enfants), sont d'origine intestinale. Leur fréquence chez les jeunes sujets s'explique aisément par les caractères histologiques spéciaux que présentent leurs organes lymphatiques.

Deux conclusions d'ordre pratique se dégagent de ces données nouvelles :

La première est qu'en évitant soigneusement, pendant toute la vie, l'introduction de germes tuberculeux dans le tube digestif, on doit pouvoir réduire considérablement, sinon supprimer en totalité, les causes d'infection. Or, il est plus aisé de se prémunir contre l'ingestion d'aliments contaminés par des bacilles d'origine bovine ou humaine, qu'il n'est facile d'éviter l'inhalation de poussières infectantes.

4. Nous avons eu l'occasion d'observer chez deux jeunes chevreaux, infectés par les voies digestives, une *tuberculose articulaire du genou et une tuberculose de l'iris*.

Hâtons-nous donc de prohiber rigoureusement la vente et d'empêcher la consommation du lait (ou de ses dérivés) provenant de vaches tuberculeuses.

Tâchons aussi et surtout, d'éviter que la bouche ou les mains puissent être directement ou indirectement souillées de produits ou de crachats tuberculeux d'origine humaine, et les deux principales sources de contagion tuberculeuse pour l'homme ne tarderont certainement point à être taries.

La seconde conclusion est qu'un animal auquel on fait ingérer, en un unique repas infectant, une petite quantité de bactéries tuberculeuses virulents, finement divisés, contracte sûrement la tuberculose soit pulmonaire, soit exclusivement ganglionnaire, soit pulmonaire et ganglionnaire en même temps, réagit à la tuberculine pendant 1 à 2 mois, quelquefois davantage et *peut guérir*. Il cesse de réagir à la tuberculine lorsque ses lésions sont complètement cicatrisées.

Nous établirons, par la suite, que les animaux ainsi *guéris* ne sont plus susceptibles, — au moins pendant un certain temps — d'être réinfectés, alors même qu'on leur fait ingérer des quantités beaucoup plus considérables de bactéries virulents. Ils sont donc *vaccinés*.

Par contre, les animaux que l'on soumet à deux ou plusieurs réinfections successives par le tube digestif, répétées à courts intervalles, ne *guérissent jamais*; leurs lésions s'aggravent et évoluent rapidement vers la caséification.

Ces faits nous expliquent pourquoi les bovidés tués dans les abattoirs, et les hommes morts accidentellement, présentent si souvent, à l'autopsie, des lésions tuberculeuses parfaitement guéries. Ces bovidés et ces hommes ont dû s'infecter de tuberculose assez rarement au cours de leur existence pour avoir eu le temps de guérir leurs premières lésions et de se *vacciner*.

Un grand nombre d'autres bovidés et d'autres hommes, au contraire, sont devenus et sont restés *tuberculeux*, parce qu'ils ont subi une série de réinfections successives avant de pouvoir guérir les lésions produites par leur première atteinte.

De tout ce qui précède, il résulte que nous sommes naturellement conduits à orienter nos recherches vers l'obtention de l'immunité vaccinale contre la tuberculose en introduisant dans

le système lymphatique de l'organisme, par les voies normales d'infection, c'est-à-dire *par le tube digestif*, des bacilles tuberculeux atténués, modifiés ou privés de virulence.

Nos études, déjà assez avancées dans cette voie, feront l'objet d'un prochain mémoire.

ÉTUDES SUR LA MORVE EXPÉRIMENTALE DU COBAYE

PAR M. NICOLLE

Sommaire:

Données techniques, concernant la culture et le dosage du virus morveux.
Remarques sur l'appareil génital du cobaye mâle.

Virulence comparée, pour le cobaye adulte, de deux échantillons de morve, M et C.

Inoculations intrapéritonéales, avec les échantillons M et C, chez le cobaye femelle adulte.

Inoculations répétées de virus M chez le cobaye adulte. — Immunisation, par le virus M, contre les virus M et C.

Infection des jeunes cobayes, par les virus M et C. — Immunité consécutive, observée dans certains cas.

Immunisation du cobaye mâle adulte, contre l'inoculation intrapéritonéale des virus M et C, réalisée par l'injection intraabdominale de substances diverses, d'humeurs normales ou de microbes étrangers.

Expériences diverses — sur le cobaye adulte — avec les bacilles morveux tués de plusieurs façons (virus M).

Expériences diverses — sur le cobaye adulte — avec les bacilles morveux tués par l'alcool-éther (virus M).

Expériences, faites sur le cobaye mâle adulte, avec la malléine.

Nature de la virulence morveuse (chez le cobaye).

Propriétés du sérum des cobayes infectés ou immunisés.

Morve expérimentale et maladies « spontanées » des cobayes.

Infection, intoxication, hypersensibilité et immunité morveuses chez le cobaye (Remarques générales).

Appendice. — Expériences diverses, faites sur des animaux autres que les cobayes.

Les recherches qui suivent ont été entreprises non seulement pour trouver des moyens d'immuniser les cobayes, mais encore pour élucider beaucoup de points demeurés obscurs dans l'histoire de la morve. Elles ont été rendues très difficiles — surtout en ce qui concerne les expériences de vaccination — à la fois par la nature même du sujet et par la fréquence excessive des épidémies, chez les animaux mis à notre disposition.

Les cultures qui nous ont servi presque exclusivement provenaient, l'une d'un cheval morveux autopsié à Constantinople en 1900, l'autre du Service de la malléine de l'Institut

Pasteur. La première semence, qui n'a jamais passé par le cobaye, a été conservée depuis 5 ans dans des conditions sur lesquelles nous reviendrons. La seconde nous a été donnée, au début de 1902, par le regretté Dr Momont; elle représentait un virus entretenu, pendant des années, par inoculations successives dans le péritoine des cobayes mâles. Cette semence, qui n'a plus fait de passages entre nos mains, forme aujourd'hui deux races différentes, dont l'une a conservé sa virulence initiale et dont l'autre a baissé notablement d'activité (nous indiquerons plus loin comment et pourquoi).

Avant d'entrer dans le plein du sujet, nous devons faire connaître quelques données techniques, susceptibles d'intéresser ceux mêmes qui s'occupent de microbes autres que le bacille morveux.

DONNÉES TECHNIQUES, CONCERNANT LA CULTURE ET LE DOSAGE DU VIRUS MORVEUX.

Nous n'avions guère besoin, pour nos recherches, que de cultures sur milieu solide, mais encore fallait-il en trouver un qui donnât, rapidement, des récoltes abondantes de corps bacillaires, ne contenant que leur humidité normale et faciles à prélever sans entamer le support nutritif. Nous y sommes arrivés en employant de la gélose ainsi préparée (pour 2 litres). On fait macérer, pendant une nuit, d'une part 500 grammes de viande hachée dans un litre d'eau, d'autre part 500 grammes de pommes de terre, coupées en gros morceaux, dans un second litre. On mèle les deux macérés, on ajoute 30 grammes de peptone Chapoteaut, 10 grammes de sel, 20 grammes de glycérine et 60 grammes de gélose. Le reste de la préparation n'offre rien de spécial. Notre milieu, alcalinisé bien entendu, possède deux des qualités requises : il est excessivement favorable au développement du bacille morveux, à cause de la présence de la glycérine et surtout du suc de pommes de terre, dont Babès a jadis indiqué les avantages — et il présente une grande consistance, due à sa haute teneur en agar. Il ne lui manque plus que d'être débarrassé de son eau de condensation, ce à quoi on arrive aisément en plaçant les tubes qui le contiennent, avant de les capuchonner, d'abord à

l'étuve, puis à la température ordinaire. Il va sans dire qu'il ne faut pas exagérer la dessiccation.

Le milieu, ainsi obtenu, donne des récoltes très abondantes. Si l'on ensemence, *largement*, un des tubes dans lesquels on l'a incliné (de manière à obtenir une surface libre correspondant *grossost modo* à 15 cm²), on peut recueillir, après une nuit de culture à 38°-39° et selon l'échantillon ensemencé, 4^{gr}, 5 à 5^{cgr}, 7 de corps microbiens (moyenne de nombreuses pesées). Notre agar convient non seulement au bacille de la morve, mais encore à la presque totalité des germes susceptibles de pousser sur la gélose ordinaire; ils forment des dépôts infiniment plus riches que sur cette dernière, mais *ils y périssent aussi plus rapidement*, ce dont nous verrons plus tard les conséquences.

Nous indiquerons maintenant comment on peut se procurer de *grande masses de corps bacillaires* ne possédant, eux aussi, que leur teneur propre en eau. La technique que nous avons suivie, s'appliquant utilement à d'autres microbes, on nous permettra d'entrer dans quelques détails. Le principe est toujours le même : ensemencer largement et avec des germes dénués d'humidité d'emprunt, la gélose glycérinée à la pomme de terre, dépourvue d'eau de condensation. Comme vases de culture, nous avons eu recours à de grandes boîtes de Pétri (surface : 150 cm² environ) que l'on prépare de la façon suivante. Sur le fond du couvercle, on colle, avec de la gélatine, une *rondelle de papier Chardin* et on fait sécher à l'étuve. Puis, on adapte le couvercle à la boîte. On enveloppe celle-ci de papier filtre et on la stérilise au four Pasteur, en ayant soin de ne pas carboniser les rondelles qui sont destinées, on l'a deviné, à absorber l'eau de condensation de la gélose. D'autre part, on effile, à une extrémité, un certain nombre d'agitateurs, en arrondissant ensuite cette extrémité que l'on coiffe de ouate. Chacun des *pinceaux* ainsi obtenus, stérilisé au four, servira à l'ensemencement d'une boîte. La semence sera fournie par des cultures de 24 heures en tubes, à raison d'*un tube par boîte*.

Ceci posé, voici comment on opère. On porte à l'autoclave un ou plusieurs flacons, contenant une provision de notre agar ; lorsque celui-ci est fondu, on le coule dans une série de boîtes, *en hauteur suffisante* (1 cm environ), faute de quoi les récoltes seraient trop maigres. On aurait tort, en effet, de s'imaginer que,

pour 20 à 24 heures de culture, il est possible de se contenter d'une mince lame de milieu solide. La presque totalité du développement microbien s'accomplit très vite, grâce à la qualité de la gélose, à la vaste aération de sa surface libre et à la richesse de l'ensemencement. Il faut donc une épaisseur assez grande de substances nutritives pour obtenir des dépôts convenables.

Les boîtes remplies, on les abandonne au repos, pendant un temps variable selon la température extérieure (2 à 4 heures). L'agar fait prise et son eau de condensation se trouve absorbée et retenue par le papier Chardin ; il ne reste plus qu'à ensemencer régulièrement et largement sa surface à l'aide des pinceaux de ouate, manœuvre qui n'entraîne aucune érosion du milieu, étant donnée la consistance de celui-ci. Enfin, on porte à l'étuve et, moins de 24 heures après, on peut recueillir, selon l'échantillon ensemencé, 0^{gr}.9 à 1^{gr}.20 de corps microbiens (moyenne de nombreuses pesées). La récolte est plus abondante, à surface égale, que dans les tubes, parce que l'épaisseur moyenne d'une gélose inclinée n'atteint jamais 1 cm. Si l'on a manipulé avec tant soit peu de soin, il est rare de rencontrer des impuretés, car le bacille de la morve, étalé abondamment sur un milieu favorable et maintenu à 38°-39°, en présence d'un excès d'air, ne permet guère le développement simultané des germes qui auraient pu s'introduire aux diverses étapes de l'opération. Par contre, il serait aussi imprudent que superflu de vouloir conserver les cultures plus de 24 heures. En effet, dans ces conditions, la couche microbienne se trouve facilement envahie par les bactéries de l'air et notamment par un staphylocoque blanc, identique au *coccus* butyrique de la peau décrit par Sabouraud. Il faut en conclure que, lorsque le bacille de la morve a dépassé son maximum de croissance, il n'a plus les moyens de se défendre contre l'intrusion des organismes étrangers, qui se mettent à végéter alors à ses dépens.

Avec des microbes plus vivaces, ou bien mieux protégés par la forte alcalinité de leurs dépôts ou la nature de leurs produits d'échange (*b. charbonneux*, *pneumobacille*, *staphylocoque*, *b. pyocyanique*, *b. coli*, etc.), il serait, à la rigueur, inutile de prendre des précautions pour éviter une contamination simultanée ou ultérieure des boîtes. Inversement, des germes moins robustes,

ou non réfractaires à une « surculture » (b. typhique, b. de Shiga, etc.), exigent plus de soins que celui de la morve. *A fortiori*, quand il s'agit du gonocoque, du pneumocoque, etc., il devient indispensable d'opérer avec la plus grande rigueur, d'autant que la nécessité de préparer, dans le vase de culture lui-même, le milieu de choix pour la vie de ces organismes (gélose-ascite, gélose sanglante,) vient encore compliquer les manipulations.

Revenons à la récolte des bacilles morveux, développés en boîtes. Cette récolte se pratique aisément, en râclant la surface fertile avec de petites lames de carton souple. On les choisit rectangulaires ($1\text{cm}^2,5$ sur 4cm^2 environ), on les stérilise par la chaleur sèche, on les monte extemporanément sur une pince à forcipressure flambée et, avec un de leurs petits côtés, on gratte doucement la gélose en ayant soin de ne pas l'entamer, ce qui n'offre aucune difficulté, vu la consistance du milieu.

Il nous reste à faire connaître la *façon de doser exactement les microbes* destinés à être inoculés. L'unité de bacilles vivants (exempts d'eau de condensation), que nous avons choisie, est le centigramme. Pour peser aseptiquement cette quantité de germes, on place, sur l'un des plateaux d'une balance, un des petits cartons stériles dont il vient d'être question et l'on tare. Sur le carton, on dépose, avec un fil-spatule en platine, les corps microbiens provenant d'une culture récente (24 heures à 38° - 39°), jusqu'à concurrence du poids voulu. Le même fil-spatule permet de prélever ensuite intégralement le dépôt bactérien pesé et de le délayer dans de l'eau physiologique. On aura soin, bien entendu, de faire l'émulsion aussi homogène que possible; inutile d'insister là-dessus, ni sur la manière d'obtenir des dilutions, le cas échéant. Mentionnons, simplement, qu'avant d'inoculer un ou plusieurs centimètres cubes d'une émulsion quelconque, qu'elle réponde à 1 centigramme ou à l'un de ses sous-multiples, nous passons toujours la totalité de cette émulsion sur papier filtre, afin d'arrêter les grumeaux qui auraient pu demeurer en suspension. Ajoutons enfin que, par abréviation, nous désignerons couramment, dans notre travail, les doses de $1/10$ de cgr., $1/100$ de cgr., $1/1000$ de cgr., de la façon suivante : 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3}

REMARQUES SUR L'APPAREIL GÉNITAL DU COBAYE MALE.

Il est impossible de se rendre un compte exact de la localisation initiale et du mode de développement des lésions classiques chez le cobaye mâle, inoculé dans le péritoine, si l'on ignore certaines particularités concernant la disposition de l'appareil génital. Ces particularités semblent avoir *totallement échappé* aux auteurs qui ont écrit sur la morve expérimentale.

Comme on le sait, le testicule du cobaye *adulte* passe, avec la plus grande facilité, de l'abdomen dans le scrotum et *vice versa*.

Dans l'abdomen, il se trouve situé entre le psoas et l'intestin. Son extrémité supérieure est coiffée d'un *corps adipeux* triangulaire, dont le sommet effilé se perd sous la zone correspondante du *mesotestis*. — son extrémité inférieure s'unit à l'épididyme — son bord interne demeure libre — sur son bord externe s'attache le *mesotestis*. L'épididyme, conique et à pointe dirigée vers le bas, donne insertion, près de celle-ci, au canal déférent et, au niveau même de celle-ci, au *musculus testis*, cône de fibres striées qui va s'épanouir, d'autre part, au pourtour de l'anneau inguinal. Le péritoine tapisse le muscle testiculaire, l'épididyme, le testicule et le corps adipeux, puis forme le *mesotestis* dont nous avons déjà parlé, lequel se prolonge jusqu'aux vaisseaux du rein, d'abord large, pour se prêter aux mouvements latéraux de la glande génitale, ensuite de plus en plus aminci, pour leur imposer une limite; l'insertion pariétale du *mesotestis* s'étend verticalement sur le psoas, au dehors de l'uretère.

Lorsque le testicule descend, il refoule peu à peu en doigt de gant le *musculus testis*, et celui-ci, au lieu de former comme tout à l'heure, au-dessous de lui, un entonnoir renversé dont la tension bride son mouvement ascensionnel, le coiffe maintenant de plus en plus, à la manière d'un sac contractile, finit par épouser exactement la forme et en limite par là même, la *course inférieure*. La glande génitale, lorsqu'elle plonge en plein scrotum, se trouve donc logée dans une cavité séreuse, simple dépendance du péritoine, à laquelle nous donnerons

exclusivement le nom de *vaginale*. Cette cavité comprend deux feuillets : l'un viscéral, tapissant l'épididyme et le testicule et l'autre, pariétal, tapissant la face interne du muscle testiculaire. Quand la glande génitale remonte dans l'abdomen, la cavité vaginale disparaît progressivement, à mesure que ce muscle se retourne et que sa face interne se transforme en la surface externe du cône creux décrit tout à l'heure. Le *musculus testis* isole donc la *vaginale*, cavité de nature essentiellement temporaire, d'une autre séreuse, absolument permanente et sans rapport avec le péritoine, que nous nommerons *séreuse scrotale*. Celle-ci, simple bourse sous-cutanée (au moins au point de vue qui nous occupe), est revêtue d'un double feuillet : mobile, qui correspond à la face externe (ou inférieure, selon les circonstances) du muscle testiculaire — et immobile, qui s'applique à l'intérieur des téguments du scrotum.

Il s'ensuit que chaque testicule, au bas de sa course, se trouve entouré de deux séreuses concentriques, que sépare le *musculus testis*. Ce point important paraît avoir été à peu près complètement méconnu ; il n'est même pas spécifié assez nettement, pensons-nous, par Livon, auquel nous avons emprunté beaucoup des détails qui précédent (article *Cobaye* du *Dictionnaire de Physiologie*).

Le muscle testiculaire sert à refouler la glande génitale dans la cavité du péritoine. Il peut aussi l'attirer de haut en bas jusqu'à l'anneau, quand elle se trouve dans le ventre ; la pression abdominale fait alors le reste. Toutefois, il est probable que, bien souvent, cette pression détermine à elle seule la sortie du testicule.

Chez le jeune *cobaye*, c'est, au plus tôt, le 34^e jour de l'existence que les glandes mâles franchissent l'anneau inguinal, pour apparaître de chaque côté de la base de la verge. La descente se continue ensuite et est terminée, en général, du 37^e au 47^e jour (Livon).

VIRULENCE COMPARÉE, POUR LE COBAYE ADULTE, DE DEUX ÉCHANTILLONS DE MORVE, M ET G.

Comme nous le disions en commençant, l'échantillon de

bacilles morveux du Service de la malléine forme aujourd'hui deux races différentes. Nous avons conservé intacte la virulence de la première (culture M) en repiquant celle-ci, toutes les 6 semaines environ, *dans la gélose au bouillon-Martin, droite*. Après 48 heures d'étuve et autant de séjour à la température ordinaire, les tubes étaient scellés et *gardés à la glacière* jusqu'au prochain repiquage. Au contraire, la seconde race (culture M) a été obtenue en cultivant constamment le bacille du Service de la malléine *sur notre gélose à la pomme de terre* et en *gardant les tubes à la température ordinaire*, après une mise à l'étuve de 24 heures, lors de chacun des réensemencements. Ces réensemencements ont été fréquents, mais sans périodicité déterminée. La race M a baissé de plus en plus, comme nous le montrerons tout à l'heure, et ce fléchissement doit être attribué à 3 facteurs principaux : la température, la nature du milieu employé et le développement des germes au large contact de l'air.

L'observation suivante montre bien que le premier de ces facteurs n'aurait pu, à lui seul, déterminer une pareille chute de virulence. Le même bacille (du Service de la malléine) a été repiqué, depuis 8 ans, par notre collègue Binot, dans la gélose-Martin, droite et conservé exclusivement à la température du laboratoire. Son activité a beaucoup diminué, il est vrai, mais pas autant que celle de notre échantillon M. Or, ce dernier ne mène la vie saprophytique que depuis un temps moitié moindre, mais il croît, en surface, aux dépens d'un milieu plus favorable au développement des germes que la gélose-Martin, mais plus favorable aussi à leur mort prématurée — fait constant pour tous les microbes que nous y avons cultivés.

Jusqu'où ira l'affaiblissement de M ? Il est difficile de le prévoir, mais nos observations, continues pendant 4 années, nous portent à admettre que, tout en progressant fatalement, il suivra un cours de plus en plus lent. Ajoutons que cet affaiblissement s'est accompagné d'une diminution dans l'abondance des cultures et d'une augmentation dans leur fragilité. On a nettement l'impression que, devenu très peu virulent, l'échantillon M serait d'une conservation très ardue.

Le bacille de Constantinople (culture C) a été traité comme la culture M et sa virulence n'a pas changé depuis 5 ans.

Qu'on nous permette d'indiquer ici un excellent moyen de conserver, *pendant longtemps*, l'activité du microbe de la morve, moyen imaginé par le regretté Adil-bey et susceptible de rendre des services dans l'étude de nombreuses bactéries. On étend du sérum normal de cheval de trois parties d'eau distillée (afin de le rendre incoagulable par la chaleur) et on stérilise à l'autoclave. Dans ce milieu, on délaye des bacilles morveux, provenant de tubes de gélose, de façon à avoir une émulsion épaisse, que l'on garde, à la glacière, en ampoules scellées. Après un an, on peut obtenir, sans difficulté, des cultures-filles aussi actives que la culture-mère.

Nous étudierons maintenant la virulence comparée, *pour le cobaye adulte*, des échantillons M et C, en faisant varier les doses et les modes d'inoculation. Toutefois, l'infection intrapéritonéale du cobaye femelle, à cause de son intérêt spécial, sera décrite séparément dans un chapitre ultérieur:

ÉTUDE DE L'ÉCHANTILLON M.

Inoculations dans le péritoine du cobaye mâle.

La dose limite active est tombée, progressivement, de 10^{-5} à 10^{-3} ; mais, toutes les fois que l'inoculation a été suivie d'infection, la terminaison mortelle n'a jamais fait défaut (*l'unique* exception observée sera mentionnée plus tard — cobaye P).

ÉTUDE DES DOSES INFÉRIEURES A 10^{-2} .

Au début de nos expériences, 10^{-5} n'était pas constamment efficace, tandis que 10^{-4} tuait en 11-21 jours (chiffres extrêmes observés). Puis, 10^{-4} a cessé de donner régulièrement la morve et se montre aujourd'hui inoffensif. 10^{-3} faisait d'abord périr les cobayes en 6-53 jours (chiffres extrêmes); maintenant, il ne faut pas compter sur des résultats constants et, dans les cas positifs, la maladie revêt toujours une marche lente.

ÉTUDE DE LA DOSE 10^{-2} .

Elle tuait, dans le principe, en 6-38 jours (c. e.). Actuellement, les sujets succombent en 10-42 jours (rarement plus).

Nous allons prendre l'*ensemble* des animaux inoculés avec 10^{-2} ,

depuis le commencement de nos recherches (plusieurs centaines de sujets), comme source d'une *description anatomo-clinique* de la *morphe génitale du cobaye mâle*. Grâce à la chute progressive de virulence de l'échantillon M, la dose 10^{-2} nous a révélé successivement tous les aspects possibles de cette morphe génitale. Aspects des plus variés, comme on va le voir, et que nous ramènerons à deux formes principales : *forme scrotale* et *forme ectopique*.

Forme scrotale.

Malgré notre désir de ne pas compliquer la partie descriptive de ce travail, il nous faut distinguer dans la forme scrotale, un *type aigu* et un *type subaigu*.

Le premier semble résumer, pour les auteurs, toute l'histoire de la morphe génitale du cobaye mâle, car c'est réellement le seul qu'ils aient décrit. En voici les traits essentiels, tels que nous les avons observés. Le 2^e ou le 3^e jour après l'inoculation, on note que les testicules, « paresseux », demeurent en permanence dans le scrotum; et bientôt on voit s'œdématiser la peau des bourses et de la racine de la verge. La constatation de ces signes, et même du premier, uniquement, suffit à imposer le diagnostic, quand on a l'habitude de manier le bacille morveux. Une fois pris, les testicules ne tardent pas à être le siège d'une crépitation amidonnienne, lorsqu'on les refoule vers le ventre. Puis, ils se fixent dans le scrotum, dont les téguments continuent à s'épaissir, et il faut un effort de plus en plus grand pour les libérer. Finalement, après un ou deux jours, parfois davantage, la fixation est devenue définitive. A partir de ce moment, les bourses se tuméfient à vue d'œil, tandis que la peau prend, tour à tour, une teinte rose, rouge et violacée. Quand la mort ne vient point interrompre l'évolution des phénomènes, apparaissent communément, sur le scrotum chaud, tendu, luisant, coloré, tantôt une ou plusieurs pustules plates et argentées, de dimensions variables — tantôt une ou plusieurs taches livides, premiers termes d'une escharification plus ou moins étendue. Pustules et escharas aboutissent à des pertes de substance, à travers lesquelles on aperçoit l'exsudat contenu dans les bourses. A cette période, le développement des parties malades, toujours considérable, peut avoir acquis, de l'un

ou des deux côtés, des proportions vraiment excessives (volume d'un œuf de pigeon ou même de poule). La mort ne tarde point à survenir.

Le *second type* (subaigu) débute comme le précédent, mais, une fois que les testicules ont commencé à se fixer, les téguiments reprennent vite leurs caractères normaux. On voit alors le scrotum se tuméfier peu à peu, d'abord dur, puis mou et fluctuant; et la mort des animaux — constante — survient avant, pendant ou après l'ouverture de l'une ou des deux collections génitales. Cette ouverture peut s'annoncer par une vive réaction inflammatoire du côté des parties molles; mais, le plus souvent, la peau s'amincit simplement en un point (rarement en deux), devient livide, puis noirâtre, et cède. L'orifice ainsi créé donne issue à une sorte de bourbillon caséieux, tantôt évacué en bloc, tantôt comme émulsionné dans un pus épais. Il s'établit ensuite une suppuration de durée relativement courte. Si le sujet continue à résister, ce qui n'est pas fréquent, cette suppuration se tarit en effet peu à peu, la cavité scrotale bourgeonne et l'ulcère cutané se rétrécit. Enfin, dans les cas, exceptionnels, où la survie se prolonge encore davantage, la cicatrisation peut être complète (même des deux côtés). Les cobayes succombent alors par *intoxication*, sans qu'on retrouve, à l'autopsie, la moindre trace de lésions morveuses, génitales ou autres. Au type subaigu s'adjoignent, assez souvent, des phénomènes de *farcin* (également subaigu): pustules ou escharas scrotales, curables, ne coïncidant plus ici, comme dans les cas aigus, avec la « maturité » des altérations péri-testiculaires — abcès, ostéopériostites, etc... (*ubi infra*).

Tels sont les deux aspects cliniques que peut revêtir la forme scrotale, selon la rapidité de son allure. Avant de passer à l'étude des lésions correspondantes, nous mentionnerons encore les quelques détails suivants. Lorsque les accidents suivent une marche aiguë, les deux testicules se prennent très vite, en même temps, et leurs transformations évoluent parallèlement, ou peu s'en faut. Quand, au contraire, les symptômes locaux progressent avec une lenteur relative, les glandes mâles peuvent n'être atteintes que l'une après l'autre et le premier testicule touché ne se fixer dans les bourses qu'au bout d'une semaine, et plus. Enfin, chez certains animaux, les accidents

affectent d'un côté le type aigu et de l'autre le type subaigu; tandis que, chez quelques-uns, on rencontre d'un côté la forme scrotale lente et de l'autre une des variétés de la forme ectopique.

Voici maintenant la suite des *lésions* que nous avons observées dans le *type aigu*, en sacrifiant un grand nombre de cobayes aux divers stades de la maladie. On se convaincra sans peine qu'ici encore l'observation de nos devanciers n'avait pas été poussée très loin. *Le virus se localise tout d'abord sur la séreuse qui revêt le musculus testis*, d'où la « paresse » de la glande génitale, observée comme premier symptôme de l'infection et liée, incontestablement, à la paralysie, plus ou moins complète, de ce muscle. On sait que celui-ci possède deux faces, qui, toutes deux, changent de sens lorsqu'il se retourne; pour éviter des confusions, nous les appellerons face péritonéale et face scrotale. C'est sur la première, et le plus souvent à sa partie interne, que commencent les lésions, sous l'aspect d'exsudats jaunâtres, assez régulièrement arrondis, qui acquièrent les dimensions tantôt d'une fine, tantôt d'une grosse tête d'épingle. Il s'agit de véritables granulations, mais plates et molles, entourées d'une aréole congestive; nombre d'entre elles sont déjà réunies en amas, à une époque où le seul signe clinique consiste encore dans la « paresse » du testicule. Ultérieurement, la fusion des granulations s'accentue, en même temps que de nouveaux exsudats apparaissent sur le *musculus testis* et sur la glande génitale elle-même. La séreuse qui supporte ces lésions se congestionne de plus en plus et se recouvre d'un granité hémorragique. A ce moment, les téguments sont déjà œdématisés. Survient ensuite la phase de crépitation amidonnienne, symptomatique des premières adhérences unissant les deux feuillets de la vaginale (le mot vaginale étant pris, bien entendu, dans le sens exclusif que nous avons indiqué). Les altérations de ces deux feuillets s'accusent de plus en plus et, lorsqu'on détache le testicule de son enveloppe musculaire, on détermine la rupture d'une infinité de néo-vaisseaux, d'où la production d'un piqueté saignant. La face scrotale du *musculus testis*, sans rien offrir encore de bien anormal, commence à s'accrocher, mollement, par sa séreuse, à la séreuse qui tapisse l'intérieur des bourses. Puis, on voit l'une et l'autre membrane se con-

gestionner vivement et se parsemer de fines pétéchies. Enfin, les granulations typiques y font leur apparition. Le muscle testiculaire se trouve détruit peu à peu; la glande génitale adhère, d'une façon de plus en plus intime, aux téguments du scrotum et finit par s'y fixer tout à fait. La réaction inflammatoire continue à s'accentuer et voici ce que révèle alors l'autopsie. Les parois des bourses apparaissent épaissies et lardacées, et leur face interne, ainsi que la face externe du testicule, sont réunies par un exsudat fibrino-purulent, d'aspect parfois hémorragique. On aperçoit les corps adipeux transformés en une gelée transparente, par résorption de la graisse et infiltration œdémateuse (œdème collatéral). Quant à l'albuginée, plus ou moins sclérosée, elle enveloppe un parenchyme glandulaire exempt de lésions morveuses. Nous n'insisterons point sur les ulcéractions, mentionnées plus haut, qui peuvent mettre à nu une partie de l'exsudat contenu dans les bourses. Mais nous ajouterons qu'en dehors des altérations génitales il est commun de rencontrer une éruption de granulations dans la rate, plus rare d'en observer au niveau du foie. Nous mentionnerons, enfin, l'existence possible de nodules spécifiques, jaunâtres, sur les vésicules séminales, qui se trouvent parfois adhérer ainsi entre elles, ou au corps adipeux soit correspondant, soit opposé.

Dans le *type subaigu*, les lésions initiales sont essentiellement les mêmes, mais, une fois les testicules immobilisés dans le scrotum, elles perdent beaucoup de leur acuité. Les glandes mâles, intimement soudées à leur enveloppe musculaire, se fixent alors, par l'intermédiaire de celle-ci, à la *partie postérieure et interne de la séreuse scrotale*, dans toute leur hauteur et sur une étendue variable. Cette union se fait de plus en plus solide, en même temps que l'albuginée s'épaissit et que le parenchyme génital disparaît parallèlement. Puis, vient la fonte du *musculus testis* et l'inflammation progressive de la cavité des bourses, laquelle se remplit peu à peu d'un exsudat caséo-purulent. Cet exsudat distend le scrotum en avant et en dehors, refoulant en sens opposé le testicule, qui s'aplatit peu à peu et se réduit à une mince lamelle de tissu mou et grisâtre, insérée au milieu du disque fibreux que représente alors l'albuginée. Lorsque la collection atteint un volume notable, les restes de la glande mâle sont repoussés de bas en haut, de telle

sorte que, dans le petit nodule scléreux et homogène, bientôt confondu avec les parois de l'abcès scrotal, et par lequel les corps adipeux atrophiés s'insèrent à ces parois, il devient impossible, à un moment donné, de reconnaître le moindre vestige du testicule et de son enveloppe. Le testicule disparaît donc par le mécanisme que nous venons d'indiquer, sans avoir jamais offert de lésions morveuses. Inutile de revenir sur l'ouverture des collections, caractéristiques du type subaigu ; dans les cas, exceptionnels, où cette ouverture est suivie de guérison (locale), rien ne subsiste plus de la glande, ni de la cavité qui la logeait. Les granulations spléniques sont assez peu communes dans le type subaigu ; on les rencontre, ou bien chez les animaux qui succombent de bonne heure, ou bien chez ceux dont les abcès scrotaux s'évacuent après une poussée inflammatoire du côté des téguments.

Forme ectopique.

Si l'existence de cette forme n'a même pas été soupçonnée, semble-t-il, jusqu'ici, cela tient à ce que les auteurs, dans leurs travaux sur le bacille morveux, n'ont serré de près ni l'étude de la virulence ni celle des doses.

La forme ectopique peut revêtir des aspects très variés, non seulement suivant les animaux, mais encore, sur le même sujet, d'un testicule à l'autre. Nous décrirons d'abord les principaux de ces aspects, envisagés *en eux-mêmes*, puis nous dirons quelques mots de la façon dont ils se combinent *cliniquement*.

La maladie débute par les phénomènes habituels (paresse du testicule, œdème des parties molles, crépitation amidonnienne), mais ceux-ci restent toujours peu accentués et ne tardent pas à rétrocéder. Puis, apparaît le *signe pathognomonique* de la forme ectopique : la persistance du testicule dans l'abdomen. Corrélativement, on sent se développer, au niveau de l'anneau inguinal, un petit nodule dur, plus ou moins régulièrement arrondi, qui répond à tout ou partie du *musculus testis*. Au-dessus de lui, en effet, la palpation reconnaît, sans difficulté, la glande génitale que les lésions de son muscle maintiennent immobilisée.

Un peu d'habitude et aussi, bien entendu, la notion exacte de la topographie des altérations morveuses (fournie par l'anatomie pathologique), permettent de suivre *in vivo* l'évolution de la forme ectopique dans ses *deux variantes* : *régressive* et *progressive*.

La *première* offre une marche très simple. Après que le nodule inguinal a acquis le volume d'un pois, rarement plus, il se résorbe peu à peu, demeurant induré jusqu'à la fin. Le testicule reprend ensuite sa mobilité, mais sa course se trouve toujours limitée et son parenchyme apparaît souvent atrophié et mollassé.

Dans le *second* type, le nodule continue à croître et s'accuse bientôt à la simple inspection de l'aine. Il descend peu à peu au sein de la cavité scrotale, simulant, pour l'observateur non prévenu, la glande génitale elle-même, qui n'a pas bougé (et pouvait le faire de moins en moins). Suivant le degré de résistance des sujets, la mort peut survenir à tous les stades de la croissance (et de la migration corrélatrice) du nodule venu de l'abdomen. Continuons à décrire ces stades *en eux-mêmes*. Assez souvent, le développement ne dépasse guère celui d'une aveline ; la tumeur peut alors se fixer aux parties voisines, se ramollir et s'évacuer, soit au niveau de la racine de la verge, soit à l'intérieur du fourreau. La majeure partie de la cavité des bourses demeure libre, comme le montre l'exploration digitale (*type inguinal*). Ailleurs (*type scrotal secondaire*), la collection morveuse augmente progressivement de volume, distend le scrotum et finit par lui adhérer. À ce moment, les symptômes simulent tout à fait ceux de la forme scrotale subaiguë, d'autant mieux qu'il ne faut plus compter sur la palpation pour retrouver le testicule. L'empâtement de la zone inguinale et l'atrophie, alors parfois très accentuée, de la glande, expliquent le caractère confus des renseignements tirés de l'examen physique. Du reste, arrivée à cette période, la forme ectopique offre localement les mêmes modes de terminaison que la forme scrotale subaiguë. Elle s'accompagne, plus fréquemment encore, de « métastases » farcineuses.

Résumons, brièvement, les *principales combinaisons* observées par nous dans la forme ectopique : type scrotal secondaire, bilatéral (les collections s'ouvrent ou non, de l'un ou

des deux côtés; la guérison locale est possible, même pour les deux collections, mais demeure exceptionnelle) — type scrotal secondaire d'un côté et type inguinal de l'autre (évolution variée des collections, ici encore) — type inguinal bilatéral (ouverture ou non, etc.) — type scrotal secondaire ou type inguinal d'un côté, et, de l'autre, type régressif, ou type éphémère (*ubi infra*), ou même absence de lésions (les types regressif et éphémère sont toujours unilatéraux) — enfin, forme scrotale aiguë ou subaiguë d'un côté, et, de l'autre, type régressif, type inguinal, ou type scrotal secondaire (combinaison déjà indiquée antérieurement).

Après avoir sacrifié une série d'animaux, atteints de morve génitale ectopique, nous sommes arrivé à établir, exactement, la *filiation des lésions*. Celles-ci débutent toujours par la face péritonéale du *musculus testis*; puis, les phénomènes réactionnels se circonscrivent rapidement et l'on rencontre au niveau du muscle un nodule blanchâtre, de plus en plus ferme, offrant quelquefois déjà un point caséux à son centre. Dans le type régressif, le nodule, limité au voisinage de l'épididyme, n'atteint qu'un faible volume et rétrocède ensuite, comme l'indique la clinique; il en résulte un raccourcissement, plus ou moins marqué, du cône musculaire et une diminution proportionnelle dans l'étendue des mouvements du testicule. Il n'est pas rare que la glande mâle présente un certain degré d'atrophie, à la suite de ces lésions, d'allure cependant bénigne. Dans le type progressif, le nodule morveux continue à croître et aboutit à la formation d'une poche fibro-caséuse ou fibropurulente, qui se substitue, en général, complètement au muscle testiculaire. Cette poche, appendue à la glande mâle, offre ordinairement, au début, un aspect piriforme, à grosse extrémité dirigée en bas. Puis, lorsque son développement se poursuit, elle prend l'apparence sphérique, distend progressivement le scrotum et finit par adhérer, d'une façon plus ou moins complète, à la séreuse qui tapisse l'intérieur des bourses. Inutile d'insister sur l'ouverture possible des collections, au niveau de l'aine ou du scrotum. Ce qu'il importe de savoir, c'est que la croissance de ces abcès s'accompagne presque fatallement de l'atrophie du testicule. Dans le cas d'atrophie totale, le diagnostic, même *post mortem*, n'est plus possible, pour qui n'a

point suivi l'évolution des lésions, entre le type scrotal secondaire et la forme scrotale subaiguë. Il arrive parfois que le pédicule, qui relie la poche fibro-caséuse ou fibro-purulente à la glande mâle, se rompe à une période précoce de l'affection. On retrouve alors, à l'autopsie, d'une part l'abcès des bourses, qui peut avoir atteint un volume notable, d'autre part le testicule, demeuré libre et *tout à fait sain* dans l'abdomen. De tels faits schématisent admirablement le mécanisme intime de la forme ectopique. Pour terminer ce qui a trait à l'anatomie pathologique de cette forme, notons la rareté des granulations spléniques, et la présence, plusieurs fois constatée, d'abcès morveux, voisins des testicules, et pouvant souder ceux-ci entre eux. Nous devons nous contenter de signaler l'existence d'une *forme incomplètement ectopique*, dans laquelle la glande mâle, à cheval sur l'anneau inguinal, demeure plus ou moins engainée par son sac contractile, qui lui adhère sur une étendue proportionnelle. Cette forme passe progressivement à la forme ectopique pure, dont elle partage les variétés évolutives.

Quant à la *forme éphémère* (mentionnée plus haut), elle débute de la façon habituelle, puis tout rentre bientôt dans l'ordre et, si l'on sacrifie les animaux après quelque temps, aucun vestige ne subsiste de cette infection superficielle.

Telles sont les apparences très variées que nous avons pu observer, depuis 4 ans, en inoculant, par la voie abdominale, la dose 10^{-2} de bacilles morveux d'énergie décroissante. Au début de nos recherches, cette dose n'a jamais engendré la forme ectopique ; le plus souvent, on avait affaire à la forme scrotale aiguë. Puis, la forme scrotale subaiguë a fini par l'emporter sur la précédente, en même temps qu'apparaissaient les cas ectopiques. Aujourd'hui, ces derniers prédominent, la forme scrotale subaiguë n'est pas encore rare, mais la forme scrotale aiguë est devenue exceptionnelle et ne se rencontre guère que chez des sujets débilités. On avait deviné, sans peine, les rapports qui unissent tous ces types anatomo-cliniques à l'activité du virus et l'on se doute bien que de tels rapports ne peuvent jamais offrir une rigueur mathématique, puisque la réceptivité individuelle ne perd jamais ses droits.

ÉTUDES DES DOSSES SUPÉRIEURES A 10^{-2}

Dans le principe, 10^{-1} tuait en 3-7 jours (c. e.). Actuellement, la mort survient en 5-27 jours (c. e.); la forme scrotale subaiguë prédomine, l'aiguë n'est pas rare, les cas ectopiques se montrent encore assez fréquents. Avec $1/2$ centigramme, de tels cas constituent, même aujourd'hui, une véritable exception et la forme scrotale aiguë est plus souvent observé que la subaiguë. Avec 1 centigramme, cette dernière ne se manifestait jamais autrefois; elle est encore assez rare maintenant, et l'inoculation détermine, dans la règle, soit l'apparition d'accidents scrotaux aigus, soit celle d'une *péritonite suraiguë*, mortelle en 12 à 24 heures.

Les symptômes de la péritonite suraiguë, d'allure très violente, n'offrent rien de bien caractéristique (tristesse, anorexie, poil piqué, ballonnement, douleur abdominale, hypothermie...) A l'autopsie, les lésions varient un peu, selon que le ventre contient, ou non, du liquide. Dans ce *dernier cas*, le péritoine montre une apparence poisseuse et les viscères, vivement congestionnés, sont revêtus, là et là, de fausses membranes, ordinairement minces. Les frottis, obtenus en passant une lame à la surface des organes abdominaux, indiquent l'existence de leucocytes (surtout polynucléaires) et de bacilles morveux (en nombre variable, les uns intra, les autres extracellulaires). Dans le *premier cas*, même congestion viscérale; fausses membranes plus développées, soit fixes, soit flottantes dans l'épanchement; et présence d'un liquide, abondant ou non, de consistance habituellement gommeuse, de couleur rosée ou rouge sale, d'aspect presque clair ou plus ou moins trouble. Les préparations, faites avec ce liquide, donnent sensiblement les mêmes résultats que les frottis de tout à l'heure.

Lorsque la forme scrotale aiguë évolue très rapidement, les lésions peuvent rappeler, à la fois, celles qui viennent d'être décrites et celles qui caractérisent cette forme (mais avec une extension plus grande des nodules morveux). On rencontre, alors — à côté de la congestion viscérale, des fausses membranes et de l'épanchement abdominal, — un semis de granulations jaunes et molles, siégeant non seulement sur la vaginale, mais encore en divers points du péritoine, et, notam-

ment, sur la face externe de la rate, qui peut montrer un début d'adhérence avec la paroi.

Inoculations dans la plèvre (cobayes mâles et femelles).

Les doses de 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} se sont constamment montrées inactives. 10^{-1} , qui tuait jadis à coup sûr, n'est suivi d'effet, aujourd'hui, qu'exceptionnellement. Entre 10^{-1} et $1/2$ centigramme, les résultats ont toujours varié; tantôt, l'inoculation est supportée sans dommage; tantôt, les animaux périssent en quelques jours ou en quelques semaines, par *intoxication*, avec disparition totale des germes injectés; rarement, on arrive au développement de lésions morveuses. En administrant 1 centigramme, nous avons toujours tué les sujets (à l'exception d'un seul, dans ces derniers temps), mais de façon différente. Les uns (*pleurésie morveuse suraiguë*) succombent en 24-36 heures, avec un épanchement bilatéral, d'ordinaire gommeux et abondant, plus ou moins trouble, d'un rouge foncé ou non, contenant des leucocytes (surtout polynucléaires), des hématies, mais non constamment des bactilles. Dans les cas négatifs, nous avons pu observer souvent la *stérilité absolue* du liquide pleural et du reste de l'organisme. D'autres meurent, très vite, de *morve granulique*, avec un semis de tubercules gris et jaunes sur les poumons, le foie, la rate, rarement ailleurs. Certains sont enlevés par un *empoisonnement lent*. Enfin, un dernier groupe contracte le *farcin subaigu*, soit local, soit « métastatique », soit mixte. Dans le premier cas, on voit apparaître, sur le côté du thorax, un ou deux abcès correspondant au point de l'inoculation virulente. Ces collections, de même que les abcès abdominaux des femelles infectées par la voie péritonéale (*ubi infra*), doivent évidemment leur origine au développement de germes déposés là pendant l'injection, ou bien ayant reflué, ultérieurement, hors de la cavité pleurale. Les manifestations par lesquelles peut se traduire le farcin « métastatique » sont des plus variées. Nous allons les énumérer, brièvement, une fois pour toutes.

Pustules. — Fréquentes et siégeant dans les différents points du corps, avec prédisposition pour le scrotum et, à un moindre degré, pour les grandes lèvres. Elles guérissent sans aucune difficulté.

Abcès. — Fréquents également ; plus ou moins volumineux ; à localisation fort variable (dos, nuque, région fessière, front, etc.). L'ouverture et la cicatrisation consécutive ont lieu, ou non, avant la mort des animaux. (Les collections splanchniques se voient rarement, en dehors de l'infection intrapéritonéale du cobaye femelle.)

Engorgements massifs des membres. — Très étendus ; disparaissent par résorption lente, ou bien se circonscrivent et aboutissent à des nodules fibro-purulents. Non exceptionnels.

Ostéopériostites — Ordinairement localisées à la partie inférieure des os de l'avant-bras et de la jambe et compromettant rarement les mouvements de l'articulation sous-jacente. Assez fréquentes aux doigts et aux orteils ; rencontrées, quelquefois aussi, au niveau de l'un des ischions. Aux membres, la guérison est de règle et, s'il se forme des tumeurs fibro-purulentes, on les voit rarement s'abcéder, à cause de leur très lente évolution. Aux doigts et aux orteils, la chute des articles atteints a été souvent notée. Enfin, à l'ischion, la suppuration se montre abondante et de longue durée. Les ostéopériostites, assez communes chez les cobayes adultes, le sont encore bien plus chez les jeunes sujets (*ubi infra*).

Orchite. — Les lésions génitales, non rares, offrent d'habitude un siège unilatéral ; nous y reviendrons plus tard, dans un autre travail.

Paraplégie. — Elle n'est pas exceptionnelle. Début rapide, paralysie complète des membres inférieurs, incontinence des réservoirs, telle est sa symptomatologie essentielle.

Nous ferons remarquer — une fois pour toutes également — que, dans les cas où les inoculations morveuses sont suivies d'accidents infectieux ou toxiques à forme lente, les animaux contractent assez fréquemment des maladies intercurrentes, qui les enlèvent presque toujours (notamment la pseudo-tuberculose et la « maladie du nez des cobayes »).

Inoculations sous la peau (de l'abdomen, cobayes m. et f.).

Jadis, 10^{-2} déterminait l'apparition d'un abcès, parfois accompagné de signes farcineux et souvent suivi de mort, en 26-31 jours (c. e.) ; 10^{-1} tuait constamment en 2 à 3 semaines. Aujourd'hui, avec ces deux doses, tout se borne à un nodule

sous-cutané éphémère, sans purulence; il s'y joint, ou non, une émaciation momentanée. 1 centigramme engendre, actuellement, une suppuration locale, avec retentissement ganglionnaire plus ou moins marqué. Cette suppuration guérit d'habitude facilement et l'animal peut survivre dans bien des cas; sinon, il pérît à la suite de complications métastatiques.

Inoculations dans les muscles (de la fesse, cobayes m. et f.).

Actuellement, 10^{-2} est supporté sans réaction aucune. 10^{-1} produit un empâtement transitoire, accompagné, ou non, d'un petit abcès superficiel, vite terminé, et l'animal maigrît modérément. En injectant 1 centigramme, on obtient des résultats variables : tantôt, un empâtement transitoire, etc., comme tout à l'heure; tantôt, une vaste suppuration des masses musculaires, amenant rapidement la mort avec généralisation du virus (granulations dans la rate et le foie); tantôt enfin, une collection locale à évolution assez lente, compliquée de lésions génitales (cobaye mâle) et autres « métastases »; l'animal succombe alors en quelques semaines.

ÉTUDE DE L'ÉCHANTILLON C

Inoculations dans le péritoine du cobaye mâle.

La dose de 10^{-8} n'a jamais infecté les animaux; 10^{-7} tue en 20-27 jours, avec la forme scrotale subaiguë (le virus C paraît incapable d'engendrer la forme ectopique, *chez l'adulte*); 10^{-6} détermine ordinairement la production de la forme scrotale aiguë et les sujets succombent en 9-39 jours (c. e.); 10^{-5} la détermine presque toujours (mort en 6-52 jours → c. e.); 10^{-4} tue les cobayes en 5-28 jours (c. e.); 10^{-3} à peu près de même; 10^{-2} également; on obtient régulièrement, avec ces 3 doses, l'apparition de la forme scrotale aiguë, et la mort se montre d'autant plus rapide, d'une façon générale, que l'on a introduit plus de germes dans le péritoine; les lésions spléniques sont constantes. Enfin, après injection de 10^{-1} (presque toujours) et de 1 centigramme (constamment), on voit les animaux périr, en 12-24 heures, de péritonite suraiguë, avec le tableau anatomique décrit à propos du virus M.

Inoculations dans la plèvre (cobayes m. et f.).

La dose sûrement mortelle est ici de 10^{-1} , mais on fait souvent périr les animaux avec 10^{-2} et, quelquefois, avec 10^{-3} .

Inoculations sous la peau (de l'abdomen, cobayes m. et f.).

Les résultats obtenus demeurent inconstants avec 10^{-5} et 10^{-4} . Certains sujets résistent, tandis que d'autres n'offrent qu'un nodule sous-cutané transitoire, disparaissant par résorption ou après évacuation d'une ou deux gouttes de pus, et que d'autres, enfin, contractent un abcès étendu, très souvent accompagné de « métastases » et ordinairement suivi de mort. Avec 10^{-3} , cette terminaison devient la règle. Avec 10^{-2} , aucun animal ne survit, et voici ce que l'on observe : les abcès morveux, de grosseur variable (ils oscillent entre le volume d'une noisette et celui d'un œuf de poule), affectent une allure plus ou moins rapide ; ils s'ouvrent par une vaste escharre, ou par amincissement progressif des téguments ; dans ce dernier cas, la multiplicité des orifices est plus commune que dans le premier. La guérison locale ne constitue pas une exception. Le retentissement ganglionnaire, habituel, porte sur les glandes inguinales, plus rarement sur les glandes axillaires ; il se montre d'intensité variable et les glandes suppurent quelquefois. Les « cordes farcineuses », allant de l'abcès aux ganglions de l'aine, sont peu fréquentes et toujours transitoires. Les « métastases » surviennent très souvent. La survie est de 20 à 45 jours (c. e.). Enfin, à l'autopsie des animaux morts en peu de temps, la rate, et éventuellement le foie, contiennent des granulations. L'inoculation de 10^{-1} tue en 13 à 25 jours, avec abcès local et généralisation plus ou moins marquée du virus.

Inoculations dans les muscles (de la fesse, cobayes m. t f.).

10^{-2} et 10^{-1} ne déterminent qu'un empâtement transitoire, avec ou sans apparition d'un petit abcès superficiel ; il se produit souvent un peu d'émaciation. Avec 1 centigramme, on observe, au contraire, la fonte rapide des tissus infectés ; la peau s'escharifie sur une grande étendue et, lors de la chute de la plaque nécrosée, on aperçoit un bourbillon caséiforme baignant dans le pus et laissant à sa place, lorsqu'on l'enlève, une vaste cavité anfractueuse. La mort arrive en 1 à 2 semaines.

INOCULATIONS INTRAPÉRITONÉALES, AVEC LES ÉCHAN-TILLONS M ET C, CHEZ LE COBAYE FEMELLE ADULTE

Nous recommandons, à ceux qui voudraient répéter nos expériences, d'*éliminer* — plus encore ici que pour les autres modes d'inoculation — les *vieilles femelles*, d'ordinaire peu résistantes, et *surtout* les *femelles pleines*, hypersensibles (principalement à l'infection intra-abdominale).

EXPOSÉ DES FAITS

Expériences avec le virus M. — Les doses de 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} n'ont jamais produit d'accidents (tout au plus un peu d'émaciation transitoire avec 10^{-1}).

Entre 10^{-1} et 1/2 centigramme, les résultats varient, comme pour l'inoculation intrapleurale pratiquée chez les animaux des deux sexes. Certains sujets résistent, après avoir quelquefois offert un *petit nodule*, suppuré ou non, au niveau de la piqûre de l'aiguille; d'autres succombent, en quelques jours ou quelques semaines, à un véritable empoisonnement, car on ne retrouve aucune trace des germes inoculés, ni dans l'abdomen ni ailleurs; rarement, on assiste à l'apparition d'*accidents farcineux*, *lesquels se localisent volontiers aux cavités splanchniques*: poches fibro-caséuses ou fibro-purulentes, siégeant dans l'épiploon, le mésentère, les ligaments séreux du foie et de la rate, les ganglions bronchiques, etc... Certaines des poches péritonéales peuvent adhérer à la paroi abdominale, certaines sont entourées de granulations morveuses satellites.

Avec 1 centigramme (dose sûrement mortelle jadis), les résultats se montrent différents aujourd'hui selon les animaux; un petit nombre supporte l'inoculation, le reste meurt : tantôt, de péritonite suraiguë (inutile de décrire à nouveau ses caractères), en 24-36 heures; tantôt, d'intoxication rapide ou lente; ailleurs, de farcin subaigu, local, « métastatique », ou mixte. Le farcin « métastatique » peut être interne ou externe; le farcin local se traduit par la formation d'un abcès de la paroi, comparable à l'abcès thoracique des sujets inoculés dans la plèvre. Nous ferons remarquer, *en y insistant tout particulièrement*, que cet abcès de la paroi abdominale, assez fréquent chez la

femelle à la suite de l'injection de 1 centigramme dans le péritoine, n'a jamais été observé *chez le mâle*, infecté de la même façon. De même, pour les *petits nodules* dont nous parlions plus haut (inoculation de 10^{-1} à $1/2$ centigramme). C'est là un point important et sur lequel nous reviendrons plus tard.

Expériences avec le virus C. — La dose de 10^{-4} ne produit aucun effet. 10^{-3} tue en 14-29 jours (c. e.), avec ou sans nodule pariétal, mais avec lésions farcineuses constantes (péritonéales, principalement). 10^{-2} amène la mort en 10-16 jours (c. e.); on observe les mêmes phénomènes que dans le cas précédent, et il s'y ajoute, d'ordinaire, une éruption granulique sur la rate, le foie, le péritoine. 10^{-1} provoque habituellement l'apparition d'une péritonite suraiguë, 1 centigramme toujours.

EXEMPLES D'INOCULATIONS INTRAPÉRITONÉALES, CHEZ LE MALE ET LA FEMELLE, AVEC LES MÊMES DOSES D'UNE MÊME ÉMULSION.

Comme on le voit, il existe une *différence énorme* entre la sensibilité des cobayes mâles et celle des cobayes femelles, vis-à-vis de l'inoculation intrapéritonéale du virus morveux. Avant de rechercher le motif d'une telle différence, il nous a paru intéressant de rapporter quelques expériences, choisies parmi un très grand nombre, et dans lesquelles la *même dose* de la *même dilution* a été injectée, parallèlement, à des animaux des deux sexes.

On inocule, en même temps, 2 cobayes femelles, pesant 565 et 610 grammes et 5 cobayes mâles, de 525 grammes chacun. Tous les animaux reçoivent 10^{-3} (virus M) dans le péritoine. *Les femelles résistent ; les mâles succombent*, respectivement 13 jours $1/2$ et 31 jours $1/2$, avec les lésions classiques.

On inocule, en même temps, 2 femelles (500 et 510 grammes) et 2 mâles (505 et 525 grammes). Chaque animal reçoit 10^{-2} (virus M); *les femelles résistent ; les mâles meurent* (48 jours $1/2$ et 6 jours $1/2$), avec les lésions classiques.

On inocule, en même temps, une femelle (500 grammes) et un mâle (580 grammes), avec 10^{-1} (virus M). *La femelle résiste ; le mâle succombe* en 26 jours $1/2$ (lésions classiques).

On inocule, en même temps, une femelle (540 grammes) et un mâle (500 grammes), avec $1/2$ centigramme (virus M). *La femelle résiste* (émaciation et retour à la santé); *le mâle pérît* en 4 jours $1/2$ (lésions classiques).

On inocule, en même temps, 2 femelles (600 et 790 grammes) et 2 mâles

(605 et 770 grammes), avec un centigramme (virus M). *Les femelles résistent* (émaciation et retour à la santé); *les mâles succombent* (10 et 12 jours, lésions classiques).

Des expériences identiques ont été faites avec le virus C. Les doses comprises entre 10^{-7} et 10^{-4} (inclusivement) se sont toujours montrées inoffensives pour les femelles, comme nous l'avons dit plus haut. Inutile, d'ailleurs, de multiplier les exemples, chacun pouvant vérifier aisément l'exactitude d'un fait aussi général que celui qui nous occupe.

RAISON DES DIFFÉRENCES OBSERVÉES A LA SUITE DES INOCULATIONS
INTRAPÉRITONÉALES CHEZ LE MALE ET LA FEMELLE

A priori, il apparaît que ces différences doivent tenir simplement à ce que la séreuse, qui revêt la face péritonéale du *musculus testis*, offre, vis-à-vis du virus morveux, une bien plus grande sensibilité que le reste de la séreuse abdominale, *celle-ci* jouissant du pouvoir d'annihiler complètement et rapidement des doses parfois très élevées de virus, *celle-là* se montrant incapable d'avoir raison de quelques unités.

Si c'est là, vraiment, la seule raison des phénomènes observés, il suffira de châtrer le cobaye mâle, pour lui conférer la faculté de résister à toute dose de virus supportée par la femelle. L'expérience prouve qu'il en est ainsi. Rien de plus facile que d'enlever le testicule et de détruire son muscle du même coup, par la voie scrotale. Nous recommanderons seulement de pratiquer une ablation bien complète — de ne pas faire de ligatures — et d'attendre quelque temps avant l'inoculation d'épreuve. En effet, des restes, même minimes, des tissus « hypersensibles »; une irritation, aseptique cependant, déterminée et entretenu par le fil à ligature; une infection trop précoce, surprenant les moignons en voie de cicatrisation, suffiront à permettre l'éclosion de lésions morveuses. On voit se former alors une induration bilatérale, limitée à la région des anneaux et pouvant atteindre le volume d'un gros pois. Lorsque la vie vient à se prolonger, la tumeur se ramollit et a même le temps de s'ouvrir au dehors. Le peu d'animaux, observés par nous, ont tous succombé; mais nous estimons que la guérison n'est nullement impossible, nous basant sur la première de deux

expériences relatées plus loin, lesquelles concernent la castration pratiquée chez le cobaye déjà infecté.

Une dernière précaution à prendre, si l'on veut réussir, consiste à ne châtrer que des animaux bien robustes; les sujets un peu faibles supportent mal l'opération et meurent cachectiques, après un temps parfois assez long, sans lésion aucune.

Ceci dit, voici, à titre d'exemples, deux expériences qui prouveront que, chez le mâle, la *cavité générale du péritoine* n'est réellement pas plus sensible au bacille de la morve que chez la femelle.

On inocule, simultanément, 10^{-1} (virus M) dans le péritoine d'une femelle (580 gr.), d'un mâle (570 gr.), et d'un mâle châtré depuis 35 jours (640 gr.). *Le mâle meurt* en 18 jours 1/2, avec les lés. cl.; *la femelle résiste* (et reçoit ensuite, impunément, 3 inoculations de 10^{-1} dans le péritoine); *le mâle châtré résiste également* (sacrifié après 100 jours — poids 750 grammes — il ne montre aucune lésion).

On inocule, simultanément, 1/2 centigramme (virus M) dans le péritoine d'une femelle (750 gr.), d'un mâle (710 gr.), et d'un mâle châtré depuis 71 jours (530 gr.). *Le mâle meurt* en 7 jours 1/2, avec les lés. cl.; *la femelle résiste* (émaciation modérée); *le mâle châtré résiste également* (après avoir maigri un peu, il augmente progressivement de poids et, *au bout d'un an, pèse 1,130 gr.* — une pareille hypersarcie est de règle chez tous les animaux châtrés).

Ces expériences prouvent également que la *cavité des bourses* n'offre pas une sensibilité supérieure à celle du péritoine mâle et femelle (exception faite, naturellement, pour la zone vulnérable du péritoine mâle). L'étude anatomo-clinique nous avait déjà conduit à cette conclusion, en nous montrant que, dans la forme scrotale, la séreuse des bourses ne se prend que secondairement et que, dans la forme ectopique, elle peut demeurer indéfiniment saine. Toutefois, si on accumule, à son niveau, une grande quantité de germes, il n'est pas étonnant que l'on réussisse à déterminer une réaction inflammatoire. Celle-ci se limite d'ailleurs rapidement et aboutit à la production des lésions bénignes. En voici un exemple.

(A). On inocule, dans chacune des séreuses scrotales d'un cobaye mâle (620 gr.), 1/2 centigramme (virus M) : empâtement des bourses, avec rougeur de la peau; puis, rétrocession des phénomènes inflammatoires, qui aboutissent à la formation de deux nodules cutanéo-sous cutanés, auxquels adhère l'extrémité inférieure des testicules. Ces nodules se ramollissent, puis s'ou-

vrent successivement, le gauche d'abord. La suppuration dure assez longtemps. Le testicule droit finit par se libérer, l'autre demeure fixé dans le scrotum mais sain. Emaciation marquée, tardive, suivie de retour à la normale et d'augmentation de poids. Après 116 jours, 670 grammes (+ 50) : l'animal va très bien; à droite, la cavité scrotale et le testicule ont repris leurs caractères physiologiques; à gauche, la cavité scrotale a disparu en partie et le testicule adhère à ses parois. On injecte, sous la peau de l'abdomen, 1 centigramme de bactéries morveux tués par l'alcool-éther (virus M — en abrégé, 1 centigr M₂₅) : réaction normale. Après 25 jours, on inocule 10⁻¹ (virus C) sous la peau : petit nodule suppuré, rapidement guéri. (Un témoin meurt en 20 jours.) L'animal est encore en observation.

Cet exemple montre, une fois de plus, que les lésions du cobaye mâle ne peuvent être reproduites que si l'on s'attaque directement à la séreuse qui revêt la face péritonéale du muscle testiculaire; il montre aussi que nous avions raison de considérer la cavité scrotale, à notre point de vue, comme une simple bourse séreuse sous-cutanée.

Mais comment expliquer cette curieuse vulnérabilité de la partie du péritoine qui tapisse le *musculus testis*? On est porté à incriminer tout d'abord l'influence des mouvements, si fréquents, de ce muscle, constituant pour la séreuse qui le recouvre, une source de tiraillements et de frottements répétés, très propre à créer là un *lieu de moindre résistance*. Qui ne sent, cependant, ce qu'une telle explication offre d'insuffisant? Nous apprend-elle pourquoi cette vulnérabilité se manifeste électivement vis-à-vis des bactéries morveux (et d'un très petit nombre d'autres germes), si électivement même qu'elle peut être mise en évidence par injection intra-péritonéale de bactéries morts (*ubi infra*)?

Avant de terminer ce chapitre, nous signalerons 3 expériences que pourront faire ceux qui voudront aller plus loin que nous dans l'analyse des localisations initiales de la morve chez le cobaye mâle. Ces expériences consisteront, après laparotomie, à détacher simplement les testicules de leurs muscles, en les laissant dans l'abdomen — à les détacher, puis à les enlever — ou à les détacher, les conserver et détruire le *musculus testis*; on laissera passer un certain temps, puis on inoculera le virus dans le péritoine des animaux soumis à ces 3 ordres de mutilations.

Nous mentionnerons aussi l'intérêt qu'il y aurait à étudier la chirurgie de la morve expérimentale, notamment sur le

cobaye mâle, en infectant, par exemple, celui-ci avec des doses diverses de virus et en enlevant les testicules à des intervalles variés. Voici deux expériences entreprises dans cet ordre d'idées.

(B). Un cobaye mâle, de 670 grammes, reçoit 10^{-2} (virus M) dans le péritoine (un témoin meurt en 23 jours, avec les lés. cl.). *Le lendemain*, aucun signe abnormal du côté des bourses. On enlève les testicules, par la voie scrotale, en dilacérant les muscles testiculaires; un examen attentif ne montre aucune altération des parties extirpées. A la suite de l'opération, empâtement des bourses et un peu de suppuration bilatérale, venant des moignons (ouverture au dehors et guérison). Emaciation maxima : — 130. Après 91 jours, l'animal pèse 740 grammes (+ 30). On injecte, sous la peau de l'abdomen, 1 centigramme $M_{\alpha\alpha}$: empâtement local assez marqué, qui diminue de volume et s'indure, puis se ramollit au centre; mais le pus se résorbe. *Nous en concluons à la guérison* de l'animal, hypothèse rendue déjà quasi certaine de par la clinique. Après 20 jours, nous l'éprouvons sous la peau (côté droit de l'abdomen) avec 10^{-5} (virus C). Abcès local qui guérît; tuméfaction des ganglions inguinaux droits, puis gauches. Ensuite, phénomènes de farcin subaigu : tuméfaction des ganglions axillaires droits; abcès du dos, qui s'ouvre et guérît; ulcération scrotale bilatérale, qui guérissent aussi. La santé, d'abord conservée, s'altère de plus en plus et de nouveaux phénomènes apparaissent : abcès de la nuque, demeurant stationnaire; ouverture des ganglions inguinaux gauches, puis droits; collections au niveau des poignets droit, puis gauche. Enfin, l'animal est pris de paraplégie, avec incontinence des réservoirs et on le sacrifie après 77 jours; à l'autopsie, éruption granuleuse sur la rate. (Le témoin, qui avait reçu également, sous la peau, 10^{-5} de virus C, était mort en 14 jours 1/2, avec abcès local, « orchite » gauche et granulations spléniques). On peut voir que l'ablation des testicules, pratiquée le lendemain de l'inoculation, a exercé, sur la marche de l'infection, une action des plus favorables, la guérison consécutive ne faisant aucun doute pour nous. Mais cette infection curable n'a laissé à sa suite qu'une résistance limitée vis-à-vis du virus C.

(C). Un cobaye mâle (625 gr.) reçoit 10^{-2} (virus M) dans le péritoine, en même temps que le précédent (même témoin aussi). *Le surlendemain*, bourses encore normales; on enlève les testicules, qui paraissent sains. Empâtement consécutif du scrotum, suivi de suppuration du moignon gauche. Guérison sans emaciation. Après 78 jours, on inocule 10^{-1} (virus C) sous la peau (côté gauche de l'abdomen). Abcès local qui guérît; ulcération scrotale à gauche, qui guérît aussi; tuméfaction des ganglions inguinaux gauches. Emaciation moyenne (— 80), suivie de retour à la normale, puis d'augmentation continue de poids. — Après 54 jours, 800 grammes; on injecte, sous la peau, 5 centigrammes de malléine sèche (malléine brute, précipitée par l'alcool, puis séchée dans le vide; 5 centigr. = 2 c. c., 75 de mall. brute), dissoute dans un peu d'eau: le cobaye ne montre pas plus de réaction locale qu'un témoin neuf, de même poids (le lendemain, œdème

modéré, mou, allongé, avec teinte rosée de la peau ; le surlendemain, cet œdème durcit et commence à diminuer de volume ; après 4 jours, tout est fini) ; mais on voit bientôt survenir des phénomènes de farcin subaigu : ouverture des ganglions inguinaux gauches, qui étaient demeurés un peu tuméfiés ; apparition d'un ganglion axillaire gauche, qui atteint le volume d'un œuf de pigeon et suppure ; abcès de la nuque ; émaciation rapide, surtout dans les derniers jours de la vie. Mort en 56 jours 1/2 ; à l'autopsie, aucune lésion viscérale. (Le témoin, qui avait reçu également, sous la peau, 10⁻¹ de virus C, était mort en 47 jours 1/2, avec abcès local ; abcès de la patte antérieure gauche, compliquée de tuméfaction des ganglions axillaires correspondants ; et éruption granuleuse sur le foie et la rate.) Cette observation montre que l'ablation des testicules, pratiquée le surlendemain de l'inoculation, peut encore être suivie de guérison (tout au moins la clinique rend l'hypothèse de la guérison plus que probable, dans le cas qui nous occupe). La résistance, offerte ensuite par l'animal vis-à-vis du virus C, nous semble très remarquable. Il est même permis de supposer que le cobaye aurait pu arriver à se débarrasser complètement des germes morveux sans l'injection de malléine qui, en réveillant l'activité du foyer ganglionnaire de l'aine gauche, a permis le développement des « métastases » consécutives et, partant, la mort du sujet.

Ces deux expériences établissent, à n'en pas douter, l'*influence thérapeutique de la castration*, pratiquée, même 2 jours, après l'inoculation intrapéritonéale.

Il serait également indiqué d'enlever les *ganglions morveux*, consécutifs aux abcès sous-cutanés guéris, ganglions dans lesquels le virus semble d'ordinaire se cantonner exclusivement. Etc., etc., la morve constituant, par la variété de ses localisations, un excellent test-objet pour la chirurgie expérimentale des maladies infectieuses.

INOCULATIONS RÉPÉTÉES DE VIRUS M CHEZ LE COBAYE ADULTE. — IMMUNISATION, PAR LE VIRUS M, CONTRE LES VIRUS M ET C

Ayant déterminé, avec précision, aux diverses étapes de sa baisse de virulence, l'activité des diverses doses du virus **M**, administré par diverses voies, nous avons été amené, corrélativement, à étudier l'effet des réinoculations de ce virus, pratiquées soit avec des doses toujours inoffensives, soit avec des doses croissantes. Ces réinoculations avaient, naturellement, pour objet, d'immuniser les cobayes contre l'échantillon **M** et, si possible, contre l'échantillon **C**. Une grande quantité

d'animaux ont été traités par les *injections vaccinantes*, mais quelques-uns seulement ont pu être soumis aux *injections d'épreuve*, l'immense majorité ayant péri, au cours de l'immunisation, par suite surtout de maladies intercurrentes, qui éclataient, fréquemment, sous forme épidémique (pseudo-tuberculose et « maladie du nez des cobayes », principalement — *ubi infra*). L'expérience nous a montré, il est vrai, que, durant le traitement par les microbes *vivants ou morts* — et cela malgré toutes les précautions désirables et une pratique de plus en plus grande du sujet — il fallait s'attendre à perdre un certain nombre d'animaux d'infection ou d'intoxication morveuses, aiguë ou chronique, comme aussi d'infections étrangères. Mais le nombre des pertes ne devrait guère, d'après nos estimations, excéder, tout bien compris, 30 0/0 environ des sujets en expérience. Or, avec les épidémies auxquelles ceux-ci ont été fréquemment en butte, épidémies frappant indistinctement tous les cobayes, les neufs comme les traités et, parmi les traités, les plus forts comme les moins robustes, nous pouvons affirmer que la mortalité a sûrement atteint 95 0/0 des animaux que nous cherchions à vacciner par différents moyens.

Si, à ces conditions défavorables de travail, on joint l'incontestable difficulté d'obtenir la résistance au virus morveux, on ne s'étonnera point de la quantité limitée d'observations positives rapportées par nous.

INOCULATIONS RÉPÉTÉES DE VIRUS M

Par la voie sous-cutanée, il est aisé d'injecter, à plusieurs reprises, 10^{-2} , sans courir aucun risque; mais 10^{-1} peut déterminer une certaine *hypersensibilité*, se traduisant par l'apparition de nodules locaux, qui font défaut ou se montrent bien moins marqués chez les témoins. Nous avons même vu ces nodules aboutir exceptionnellement à une suppuration minime et sans gravité (observation D).

Dans les muscles, 10^{-2} , et même 10^{-1} , sont parfaitement supportés, mais l'inoculation réitérée de 1/2 centigramme expose à une émaciation prolongée, susceptible d'amener la mort par cachexie, avec ou sans infection surajoutée (« maladie

du nez », ordinairement). Quand on passe à 1 centigramme, il faut se méfier de l'apparition du farcin subaigu à la 2^e ou 3^e inoculation. Il est vrai que ce farcin a toujours revêtu un caractère curable, dans les cas où nous l'avons observé, témoin les 2 observations suivantes :

(D). Un cobaye mâle (626 gr.) reçoit 6 fois 10⁻², puis 3 fois 10⁻¹, sous la peau (intervalles : 9-39 jours) : aucun effet, ou émaciation (généralement modérée). A la suite de la dernière inoculation, on observe une minime suppuration, rapidement guérie. 18 jours après, 860 grammes (+ 235) ; on injecte 1 centigramme dans les muscles : injection bien supportée. 8 jours après, encore 1 centigramme : tuméfaction transitoire des ganglions inguinaux gauches ; *le testicule droit se prend ensuite, mais redévient vite mobile.* 67 jours après, 910 grammes (+ 50) ; on injecte 1 centigramme Mæs sous la peau : abcès, que l'on ponctionne ; élimination d'un bourbillon et cicatrisation en peu de temps (absence de germes, dans l'abcès, démontrée par l'examen microscopique, la culture et l'inoculation). 22 jours après, 960 grammes (+ 30) ; seconde injection de 1 centigramme Mæs : nouvel abcès, à guérison rapide ; émaciation moyenne (maximum — 90). Après 31 jours, 930 grammes (- 30) ; on injecte encore 1 centigramme Mæs sous la peau : réaction plus violente que dans les 2 cas précédents : eschare ; ulcération ; suppuration, qui élimine le bourbillon ; cicatrisation sans encombre, mais émaciation marquée (maximum — 140). Après 108 jours, 920 grammes (- 10) ; encore 1 centigramme Mæs sous la peau : empâtement marqué, qui rétrocède en majeure partie et aboutit à un abcès limité ; peu d'émaciation (maximum — 30). Après 41 jours, 990 grammes (+ 70) ; encore 1 centigramme Mæs sous la peau : empâtement moyen, devenant fluctuant en un point ; il sort un peu de pus, par un orifice excessivement petit (correspondant à la piqûre de l'aiguille) et, ensuite, une assez grande quantité, par un second orifice, voisin du premier et plus grand ; émaciation moyenne (- 60). Après 44 jours, 920 grammes (- 70) ; 6^e injection de 1 centigramme Mæs sous la peau : réaction moyenne ; augmente régulièrement de poids ; après 43 jours, 102 grammes (+ 100) : on le saigne à blanc, pour étudier les propriétés de son sérum (*ubi infra*) ; l'autopsie ne montre aucune lésion morveuse.

(E). Un cobaye mâle (700 gr.) reçoit 9 fois 10⁻² dans les muscles (intervalles : 7-27 jours) : aucun effet, ou émaciation moyenne. On injecte, ensuite, une fois 10⁻¹, puis 3 fois 1 centigramme (intervalles : 6-29 jours) : les 3 dernières inoculations amènent une émaciation marquée et la dernière des phénomènes de farcin subaigu : énorme masse ganglionnaire dans l'aïne gauche — puis, tuméfaction des ganglions inguinaux droits — puis, abcès de la patte antérieure gauche — ensuite, engorgement des glandes de l'aisselle gauche. *Tous ces accidents guérissent peu à peu, par résolution* (à la suite d'oscillations, pour ce qui concerne les ganglions inguinaux droits). Finalement, un petit abcès, survenu au poignet droit, s'ouvre et se cicatrice rapidement. La guérison est totale après 110 jours. A ce moment, l'animal

pèse 4,020 grammes (+ 320) et offre une excellente santé. 117 jours après la dernière inoculation de 1 centigramme, on injecte 1 centigramme Mæs sous la peau : empâtement moyen, de consistance moyenne, qui s'allonge d'abord, puis durcit et se résorbe, après s'être temporairement ramolli au centre. Emaciation moyenne (maximum — 70). Après 27 jours, on saigne l'animal, pour étudier les propriétés de son sérum (*ubi infra*). Cette saignée entraîne une perte de poids marquée (— 190), suivie d'un retour à la normale. 133 jours après l'injection de 1 centigramme Mæs (127 jours après la saignée), on inocule 10^{-2} (virus C) sous la peau : abcès à marche aiguë, sans retentissement ganglionnaire; *guérison complète* au bout d'un mois (un témoin de 4,000 grammes meurt en 23 jours : abcès local, tuméfaction des ganglions inguinaux correspondants, « orchite métastatique » bilatérale, pustules à la face. A l'autopsie : granulations spléniques, pus dans les ganglions de l'aine, lésions génitales appartenant à la forme scrotale aiguë). On saigne alors l'animal à blanc, pour étudier les propriétés de son sérum (*ubi infra*). L'autopsie ne révèle aucune lésion morveuse.

L'inoculation répétée de 10^{-2} , dans la plèvre, se montre presque toujours inoffensive. Certains sujets, cependant, la supportent mal et peuvent même offrir des accidents curables, tel le cobaye dont voici l'observation très résumée :

Un cobaye mâle (715 gr.) reçoit 2 fois 10^{-2} , dans la plèvre, à 9 jours d'intervalle). La seconde inoculation provoque une émaciation très forte et durable. 6 mois après cette seconde inoculation, on réinjecte 10^{-2} : émaciation marquée; *le testicule gauche se prend, puis redévient mobile*; la santé générale se rétablit sans encombre. L'autopsie, pratiquée plus tard, l'animal ayant succombé à la « maladie du nez », a démontré *l'absence de lésions morveuses et la guérison complète des accidents du testicule gauche*.

On peut aussi noter de l'*hypersensibilité*, quand on passe à 10^{-1} , comme dans le cas suivant (très résumé également). — Nous avons limité, le plus possible, le nombre des observations rapportées dans ce travail et nous les avons souvent réduites à leurs traits essentiels, afin de ne pas surcharger le texte) :

Un cobaye femelle (330 gr.) reçoit $2 \cdot 10^{-1}$ dans la plèvre, puis 6 fois 10^{-2} (intervalles : 40-35 jours). 40 jours après la dernière inoculation, on injecte 10^{-1} : l'*animal meurt dans la nuit*. A l'autopsie : épanchement pleural bilatéral, abondant, gommeux, rougeâtre, pauvre en leucocytes et en microbes; rien ailleurs (un témoin, inoculé dans la plèvre avec 10^{-1} a parfaitement résisté). Cette observation constitue un *schéma parfait de l'hypersensibilité au virus de la morve*. Voici, en effet, un animal qui résiste d'abord à $2 \cdot 10^{-1}$ et qui, après 6 injections de 10^{-2} , ne pouvant plus supporter 10^{-1} , périt en quelques heures — alors que l'infection par 10^{-1} constitue une exception et suit toujours une marche lente.

Mais l'hypersensibilité n'est nullement de règle dans ces conditions (témoin, l'observation N) et, quand elle se produit, tout peut se borner à l'apparition d'accidents curables (exemple, le cobaye I).

Les *cobayes femelles* peuvent être soumis impunément, d'habitude, à des *inoculations intrapéritonéales* réitérées de 10^{-2} . Cependant les cas de mort, par cachexie, ne constituent pas une rareté. En voici un exemple :

Un cobaye femelle (650 gr.) reçoit 10^{-2} dans le péritoine : émaciation transitoire. Après 15 jours, on réinocule 10^{-2} : émaciation forte et durable. Après 141 jours, nouvelle injection de 10^{-2} ; mort en 27 jours 1/2, sans aucune lésion morveuse.

Les injections répétées de 10^{-1} demeurent habituellement inoffensives, mais, avec 1/2 centigramme, il faut aller prudemment, car les animaux maigrissent beaucoup.

IMMUNISATION, PAR LE VIRUS M, CONTRE LE VIRUS M

Les observations qui suivent, bien peu nombreuses malheureusement et trop « dépareillées » — on sait pourquoi, — démontrent, cependant, la possibilité d'immuniser le cobaye, par les bacilles morveux vivants, contre ces mêmes bacilles vivants ; la vaccination, vis-à-vis du mode d'infection homologue ou non, a été réalisée, au moyen d'inoculations sous la peau, dans les muscles... à dose inoffensive (au moins au début). Nous y joindrons l'histoire de deux cobayes mâles, immunisés, contre l'injection intrapéritonéale de virus (dose sûrement mortelle), par l'injection intrapéritonéale, unique ou 2 fois répétée, d'une dose limite; et celle de 2 autres mâles, immunisés, contre le même mode d'infection, par l'inoculation sous-cutanée d'une dose parfaitement active (abcès et guérison). Le poids des témoins — soit dit une fois pour toutes — a toujours été égal ou supérieur à celui des sujets que l'on éprouvait.

Vaccination, par la voie intrapéritonéale, contre l'infection intrapéritonéale chez le cobaye mâle.

Au début de nos recherches, alors que 10^{-5} représentait la dose limite infectante, nous avons fait un certain nombre d'expériences, destinées à savoir si l'on ne pourrait point

immuniser les cobayes mâles, en leur administrant une pareille dose à 2 ou plusieurs reprises. Il est apparu que cette méthode demeurait généralement inefficace. On voyait, par exemple, des sujets qui, après avoir résisté à 6 ou 7 injections virulentes successives, succombaient, respectivement, à la 7^e ou à la 8^e. Toutefois, 2 de nos animaux ont pu acquérir ainsi une immunité *parfaite, quoad vitam*, bien que *variable*, de l'un à l'autre cas, *quoad læsionem*. Voici leurs observations résumées :

(F). Un cobaye mâle (635 gr.) reçoit, sans dommage, 10⁻⁵ dans le péritoine. 40 jours après, on recommence : forme ectopique (type scrotal), suppuration, ouverture et guérison. 110 jours après, on inocule 10⁻² : forme ectopique (type régressif) à droite, rien à gauche (un témoin meurt en 18 jours 1/2). 27 jours après, on inocule 10⁻¹ : forme ectopique bilatérale (type régressif à droite; à gauche, type scrotal suivi d'ouverture et de guérison). L'animal est égaré pendant les vacances (un témoin meurt en 3 jours 1/2).

(G). Un cobaye mâle (650 gr.) reçoit, sans dommage, 10⁻⁵ dans le péritoine. 40 jours après, on recommence : même résultat. 36 jours après, on inocule 10⁻⁴ : *aucun effet* (un témoin meurt en 21 jours 1/2). 44 jours après, on réinocule 10⁻⁴ : *aucun effet* (un témoin meurt en 44 jours 1/2). 41 jours après, on injecte 10⁻³ : l'animal meurt, en quelques jours, de pasteurellose (contaminé, sans doute, par des lapins atteints de la « maladie du nez »). A l'autopsie : broncho-pneumonie à *pasteurella*; pour toute lésion morveuse, deux fines granulations sur le *musculus testis* droit.

Le premier cobaye, s'étant trouvé évidemment vacciné dans une certaine mesure par l'injection initiale de 10⁻⁵, a contracté, lors de la réinoculation de cette dose, une affection curable, qui l'a presque complètement immunisé vis-à-vis de 10⁻². 10⁻² l'a rendu moins complètement réfractaire à 10⁻¹. Il convient de faire remarquer, dès maintenant, que la résistance (plus ou moins notable) à l'épreuve intrapéritonéale, que l'on peut observer à la suite d'accidents génitaux curables, s'explique, vraisemblablement, en partie, par une simple diminution de la surface sérieuse hypersensible.

Quant à l'immunité du second cobaye, elle s'est montrée *totale*, à deux reprises, vis-à-vis de 10⁻⁴ (nous aurons à nous demander, plus tard, jusqu'à quel point des immunités, ainsi obtenues, doivent être considérées comme de nature locale). 10⁻³, inoculé ensuite, n'avait déterminé, au moment de la mort, qu'une *lésion unilatérale* fort légère ; nous ne craignons point d'affirmer que cette lésion aurait aisément guéri ; car, lors-

qu'on voit *l'un* des testicules se prendre, chez un sujet presque complètement vacciné, ce testicule redevient toujours mobile dans un bref délai. Nous en avons déjà cité deux exemples ; nous allons en retrouver d'autres.

Vaccination, par la voie intrapleurale, contre l'infection intrapéritonéale chez le cobaye mâle.

En voici un exemple :

(H). Un cobaye mâle (695 gr.) reçoit, sans dommage, 6 injections de 10^{-2} dans la plèvre droite (intervalles : 6-33 jours). 8 jours après la dernière, le poids étant de 770 grammes (+ 75), on inocule 10^{-2} dans le péritoine : *aucun effet* (un témoin meurt en 20 jours). L'immunité est donc certaine, mais elle ne suffit pas à défendre l'animal. 20 jours plus tard, contre l'inoculation sous-cutanée de virus C (10^{-4}). Voici, brièvement, ce qui fut observé, à la suite de cette inoculation : abcès local qui guérit; tuméfaction des ganglions inguinaux du même côté (droit); escharre scrotale droite, curable; infiltrations massives des membres (œdèmes, puis abcès); paraplégie et incontinence des réservoirs. Le cobaye a été sacrifié après 29 jours.

Vaccination, par la voie intrapleurale, contre l'infection intrapleurale.

Le cas suivant nous paraît des plus typiques :

(I). Un cobaye mâle (590 gr.) reçoit, sans dommage, 10^{-2} dans la plèvre (droite — les inoculations intrapleurales ont toujours été faites de ce côté), tandis qu'un témoin mâle, inoculé dans le péritoine, meurt en 11 jours 1/2. 9 jours après, on lui injecte 10^{-1} (un témoin mâle, inoculé dans le péritoine, meurt en 27 jours 1/2) : émaciation transitoire; *le testicule gauche se prend et redevient mobile*. 50 jours après, seconde inoculation de 10^{-1} : émaciation transitoire. 12 jours après, 2.10^{-1} : *aucun effet*. 4 jours après, 3.10^{-1} (un témoin mâle, inoculé dans le péritoine, meurt en 19 jours) : induration de la paroi thoracique au niveau de l'injection. 8 jours après, 1 centigramme : *émaciation modérée*. 25 jours après, 4 centigramme encore : *aucun effet*; l'induration thoracique guérit peu à peu. 24 jours après, on saigne à blanc l'animal, pour étudier les propriétés de son sérum (*ubi infra*); l'autopsie ne montre aucune lésion morveuse.

Vaccination, par la voie intramusculaire, contre l'infection intrapéritonéale chez le cobaye mâle.

L'observation que nous allons rapporter doit être considérée comme parfaitement démonstrative, puisque les accidents, observés du côté du testicule droit, ont facilement guéri d'eux-mêmes.

(J). Un cobaye mâle (620 gr.) reçoit 5 fois 10^{-2} , puis 2 fois 10^{-1} et une fois 1 centigramme, dans les muscles fessiers (intervalles : 10-84 jours). Ces injections sont suivies d'effets variables, selon les cas : absence de réaction générale, émaciation modérée, forte émaciation. 18 jours après la dernière inoculation, le poids étant de 700 grammes (+ 80), on injecte 10^{-2} dans le péritoine (un témoin meurt en 51 jours). *Le testicule droit se prend et redévient mobile.* L'animal est ensuite soumis à une série d'injections sous-cutanées de bacilles tués par l'alcool-éther. (Celles-ci n'ont pu exercer d'effet curatif, la seule lésion consécutive à l'épreuve ayant déjà guéri d'elle-même, comme dans les cas, déjà cités, où les sujets n'ont reçu aucune injection ultérieure de bacilles morts). 22 jours après l'épreuve, on injecte donc 1 centigramme $M_{\alpha\epsilon}$: induration locale, escharre, ulcération, guérison. 21 jours après, nouvelle injection de 1 centigramme $M_{\alpha\epsilon}$: abcès, qui s'évacue par un petit pertuis, émaciation guérison. 64 jours après, troisième injection de 1 centigramme $M_{\alpha\epsilon}$: empâtement, qui se limite et ne suppure qu'en un point; émaciation. Survient la « maladie du nez », qui enlève l'animal, 41 jours après la dernière injection de bacilles morts. A l'autopsie, *aucune lésion morveuse.*

Vaccination, par la voie sous-cutanée, contre l'infection sous-cutanée.

Son existence est démontrée par l'histoire du cobaye suivant :

(K). Un cobaye mâle (640 gr.) reçoit, 8 fois de suite, 10^{-2} sous la peau (intervalles : 9-65 jours) : aucun effet ou émaciation légère. Puis, il reçoit 4 fois 10^{-1} (intervalles : 6-15 jours); 2 fois seulement, on constate une émaciation marquée, mais l'animal offre une légère hypersensibilité locale, se traduisant par l'apparition de nodules, qui manquent ou demeurent à peine appréciables chez les témoins (que l'on a eu soin de faire chaque fois). 30 jours après la dernière inoculation, on injecte 1 centigramme (dose qui déterminait toujours un abcès et le plus souvent la mort, à cette époque) : *aucun effet.* Une *seconde inoculation* de 1 centigramme a été également bien supportée, mais l'animal a contracté ensuite « la maladie du nez », qui l'a enlevé. A l'autopsie, *aucune lésion morveuse.*

Vaccination, par la voie sous-cutanée, contre l'infection intrapéritonéale chez le cobaye mâle.

Les expériences que nous allons résumer ont été faites, au début de nos recherches, alors que la dose de 10^{-2} , introduite dans le tissu cellulaire, déterminait constamment la production de lésions locales. Ces lésions, le plus souvent suivies de mort, guérissaient cependant exceptionnellement et pouvaient alors laisser, après elles, une immunité incontestable. En voici la preuve :

(L). Un cobaye mâle (615 gr.) reçoit 10^{-2} sous la peau : abcès, qui guérit par ouverture au dehors. 83 jours après, on injecte 10^{-2} dans le péritoine (un témoin meurt en 11 jours) : lésions ectopiques bilatérales ; résorption à gauche et ouverture, suivie de guérison, à droite. L'animal est égaré pendant les vacances.

(M). Un cobaye mâle (485 gr.) reçoit 10^{-2} sous la peau : abcès, qui guérit par ouverture au dehors. 67 jours après, on injecte 10^{-3} dans le péritoine (un témoin meurt en 6 jours 1/2) : aucun effet. 12 jours après, on injecte 10^{-2} (un témoin meurt en 8 jours 1/2) : forme ectopique régressive bilatérale. L'animal ayant été sacrifié plus tard, l'autopsie confirme la guérison complète des lésions génitales et montre l'absence de toute lésion morveuse dans l'organisme.

IMMUNISATION, PAR LE VIRUS M, CONTRE LE VIRUS C.

Les observations suivantes, dont nous regrettons le faible nombre, en établiront nettement la réalité. Elles se rapportent, ici encore, à des sujets vaccinés de diverses façons et éprouvés par diverses voies.

Vaccination, par la voie intrapleurale, contre l'infection intrapéritonéale chez le cobaye mâle.

Le cas que nous allons rapporter est des plus instructifs.

(N). Un cobaye mâle (763 gr.) reçoit 3 fois 10^{-2} , puis 3 fois 10^{-1} (virus M) dans la plèvre droite (intervalles : 6-29 jours) : émaciation modérée, à la suite des deux dernières injections. 12 jours après la dernière, le poids de 860 grammes (+95), on inocule 10^{-6} (virus C) dans le péritoine : aucun effet. 47 jours après, on inocule 10^{-5} (toujours virus C) : aucun effet (un témoin meurt en 11 jours 1/2). 6 jours après, on inocule 10^{-4} (toujours virus C) : forme scrotale subaiguë, des deux côtés; pas d'émaciacion. Après 49 jours, on sacrifie l'animal; l'autopsie révèle les lésions habituelles en pareil cas.

L'immunité, incomplète vis-à-vis de 10^{-1} , s'est donc montrée absolue vis-à-vis de 10^{-6} et 10^{-5} , ce qui représente déjà un degré très marqué de résistance.

Vaccination par la voie intrapéritonéale, contre l'infection intrapéritonéale chez le cobaye femelle.

En voici un exemple :

(O). Un cobaye femelle (770 gr.) reçoit 10^{-2} (virus M) dans le péritoine : accouchement prématuré et longue émaciacion. 166 jours après, on réinoocule 10 ; puis, encore 4 fois cette même dose (intervalles : 12-37 jours) :

émaciation plus ou moins marquée, selon les cas. 20 jours après la dernière inoculation, on injecte 10^{-4} (toujours virus M) : émaciation moyenne. 14 jours après, on inocule 10^{-3} (virus C) dans le péritoine (un témoin femelle meurt en 19 jours) : *nodule profond* de la paroi abdominale au niveau du trajet de l'aiguille ; ce nodule atteint le volume d'une noisette, puis *retrocède sans laisser de traces*. Emaciation, ne dépassant point — 90 grammes. 41 jours après l'épreuve, on injecte 1 centigramme $M_{\alpha\epsilon}$ sous la peau : empâtement marqué, escharre, ulcération, issue d'un bourbillon (dont la nature aseptique est démontrée par l'examen microscopique, la culture et l'inoculation) ; suppuration et guérison ; émaciation maxima — 40 grammes. 26 jours après, le poids étant de 820 (+50), on réinjecte 1 centigramme $M_{\alpha\epsilon}$ sous la peau : empâtement moyen, petite escharre, ulcération, guérison rapide, mais émaciation forte (maximum — 260 gr.). 457 jours après, le poids étant de 810 (-40), on pratique une 3^e injection de 1 centigramme $M_{\alpha\epsilon}$ sous la peau : réaction normale, émaciation marquée (maximum — 130). 39 jours après, l'animal pèse 800 grammes (-10) ; on le saigne à blanc (voir plus loin, les propriétés de son sérum). L'autopsie ne révèle *aucune lésion morveuse* ; pour toute anomalie, signalons l'existence d'une mince bride fibreuse, rattachant l'intestin à la paroi abdominale et consécutive, évidemment, aux lésions, guéries, de cette même paroi. Nous reviendrons sur l'observation qui vient d'être rapportée, à propos de l'étude des immunités « locales ».

Vaccination, par la voie intrapéritonéale, contre l'infection sous-cutanée.

Mentionnons d'abord l'histoire du *seul* cobaye mâle, inoculé dans le péritoine avec le virus M. et ayant guéri, après une atteinte génitale bénigne. Cette atteinte lui a permis de supporter ultérieurement l'injection sous-cutanée du virus C.

(P). Un cobaye mâle (480 gr.) reçoit 10^{-4} (virus M) dans le péritoine, *au moment où cette dose n'infectait plus qu'à titre exceptionnel* : développement lent de deux nodules indurés, au niveau des anneaux. Puis, apparition d'un ganglion dans l'aïne gauche. Peu d'émaciation (-40 gr.). Après 50 jours, les accidents locaux étant en voie de rétrocession avancée et le poids étant monté à 540 grammes (+60), on injecte 1 centigramme $M_{\alpha\epsilon}$ sous la peau : escharre, ulcération, suppuration : guérison sans perte de poids. Le ganglion demeure stationnaire, mais le nodule inguinal gauche augmente de volume. Après 48 jours, 550 grammes (+10) ; on réinjecte 1 centigramme $M_{\alpha\epsilon}$: abcès à évolution lente, qui s'ouvre par un petit pertuis ; pas d'émaciation. On voit ensuite les tumeurs des anneaux s'atrophier peu à peu et cette atrophie, qui se continue régulièrement après l'injection du virus, aboutit à une disparition complète. Après 12 jours, 600 grammes (+50) ; on inocule, sous la peau, 10^{-2} (virus C) : abcès local qui guérit, peu d'émaciation (maximum — 70 gr.) ; tandis qu'un témoin meurt en 24 jours 1/2. Après 81 jours, 740 grammes (+140) ; on injecte 1 centigramme $M_{\alpha\epsilon}$,

sous la peau du côté gauche de l'abdomen, au voisinage du ganglion inguinale, qui n'avait jamais disparu totalement : empâtement marqué, englobant ce ganglion; fluctuation en un point limité, à la partie supérieure de l'infiltration (la ponction révèle la présence d'un peu de *pus aseptique*). Le tout guérit, laissant une masse ganglionnaire assez volumineuse, qui s'abcède et se cicatrice rapidement. Puis, un ganglion apparaît dans l'aïne droite et se résorbe en moins de deux semaines. Pendant tout ce temps, émaciation forte (maximum — 250 gr.). L'animal revient ensuite à la santé et le ganglion inguinale disparaît définitivement. Après 235 jours, 710 (— 30); on injecte 4 centigramme M₂₅: réaction normale. 53 jours après, on saigne l'animal à blanc, pour étudier les propriétés de son serum (*ubi infra*). A l'autopsie : testicule gauche très atrophié, testicule droit réduit à un nodule du volume d'une lentille, appendu au canal déférent et flottant dans l'abdomen; cavités scrotales normales.

Nous citerons, comme autre exemple, le second des cobayes castrés après infection, dont le cas a été discuté plus haut (observation C).

Vaccination, par la voie intramusculaire et par la voie scrotale (séreuses des bourses), contre l'infection sous-cutanée.

L'observation des cobayes E et A (*ubi supra*) en démontre bien la possibilité.

Vaccination, par la voie intrapéritonéale, puis par la voie intramusculaire, contre l'infection sous-cutanée.

Le cas suivant est intéressant à plusieurs points de vue.

(Q). Un cobaye femelle (750 gr.) reçoit 3 injections de 1/2 centigramme (virus M) dans le péritoine (intervalles : 31-36 jours) : forte émaciation, après chaque injection. On inocule ensuite, dans les muscles, une fois 1 centigramme, puis 8 fois 1/2 centigramme (intervalles : 8-26 jours) : forte émaciation, encore, à la suite des inoculations. 32 jours après la dernière, l'animal pèse 950 grammes (+ 200); on injecte 1 centigramme M₂₅ sous la peau : réaction normale. 22 jours après, 970 grammes (+ 20); on inocule 10⁻² (virus C) sous la peau : *nodule local*, atteignant les dimensions d'une noisette, puis *se résorbant rapidement*; émaciation maxima — 90 (un témoin femelle meurt en 40 jours: abcès local; ganglions inguinaux correspondants; corde farcineuse réunissant l'abcès aux ganglions; périostite de l'avant-bras droit; à l'autopsie, granulations spléniques). Après 45 jours, le poids étant monté à 1,000 grammes (+ 30), on injecte, sous la peau, 1 centigramme M₂₅; empâtement marqué, sur lequel apparaît bientôt une escharre *humide*. Puis, la réaction locale prend une allure absolument inusitée; l'œdème mollasse, sous-jacent aux téguments macérés, n'offre pas de crépitation, mais la ponction en extrait un liquide rougeâtre, clair, rempli de

pseudo-pneumocoques. L'état général devient rapidement mauvais et l'animal succombe en 5 jours 1/2, dans le coma, après avoir présenté une dyspnée intense. A l'autopsie : broncho-pneumonie (lots de splénisation) avec pseudo-pneumocoques; foie totalement gras, *aucune lésion morceuse*.

Vaccination, par la voie sous-cutanée, contre l'infection sous-cutanée.

En voici un exemple parfait.

(R). Un cobaye mâle (640 gr.) reçoit, sous la peau du côté droit de l'abdomen, 1 centigramme (virus M) : abcès local qui s'ouvre et guérit, tuméfaction des ganglions inguinaux correspondants qui rétrocède peu à peu, émaciation assez forte au début (maximum — 120) suivie de retour à la normale et d'augmentation de poids. Après 60 jours, celui-ci ayant atteint 760 grammes (+ 120), on injecte, sous la peau, 1 centigramme M₂₅ : réaction normale. Après 26 jours, 780 (+ 20); on inocule, sous la peau, 10⁻² (virus C) : petit nodule, *qui se résorbe* bientôt (un témoin meurt en 43 jours). Après 31 jours, le poids étant de 860 grammes (+ 30), on inocule, sous la peau, 1 centigramme M₂₅ : réaction normale. L'animal est encore en observation.

Les observations, rapportées dans ce chapitre, prouvent clairement, malgré leur petit nombre, que l'on peut vacciner le cobaye contre l'injection intrapleurale du virus M (par le virus M inoculé dans la plèvre) — contre l'injection sous-cutanée du v. M (par le v. M inoculé sous la peau) — contre l'injection intra-péritonéale du v. M (cobaye mâle — par le v. M inoculé dans le péritoine; la plèvre; les muscles; le tissu cellulaire); contre l'injection sous-cutané du v. C (par le v. M inoculé sous la peau; dans les muscles; dans les séreuses scrotales; dans le péritoine; dans le péritoine, puis dans les muscles) — contre l'injection intra péritonéale du v. C (cobaye mâle — par le v. M inoculé dans la plèvre; cobaye femelle — par le v. M inoculé dans le péritoine).

(A suivre.)

Etudes sur les trypanosomiases de Berbérie en 1905

PAR les Drs EDMOND SERGENT ET ÉTIENNE SERGENT

Exclusion faite de la dourine, qui se caractérise nettement par son mode de contagion, les trypanosomiases des animaux domestiques de Berbérie connues jusqu'ici consistent, d'une part, en cas isolés ou épizooties limitées, observés chez les Chevaux par des vétérinaires militaires, sans que l'on en connaisse l'exacte importance et la répartition, le réservoir de virus et le mode de propagation, d'autre part en une maladie bien définie des Dromadaires dont nous avons déterminé la grande fréquence, la conservation chez ces animaux eux-mêmes et la transmission par des Tabanides (*Atylotus nemoralis* et *Atylotus tomentosus* surtout).

Il importe donc d'établir les rapports que peuvent présenter entre elles ces trypanosomiases, et, dans ce but, de leur appliquer les mêmes méthodes d'investigation.

Nous nous proposons de donner ici, après une très succincte indication de l'historique, le résultat de nos recherches pour suivies en 1905 :

I. — Enquête sur la distribution géographique des trypanosomiases.

II. — Étude expérimentale des virus.

III. — Expériences relatives aux modes d'infection.

HISTORIQUE

En 1892, Chauvrat¹ constata la présence, dans le sang d'un Cheval de Barika (Sud-Constantinois) d'un Trypanosome qui paraît ne pas avoir été celui de la dourine. (Les preuves décisives manquent).

En 1903, Szewzyck² observe chez des Chevaux de spahis campés dans la vallée de la Zousfana (Sud-Oranais) une maladie due à un Trypanosome reconnu par Schneider, sur les lames de sang envoyées par Szewzyck, comme différent de celui de la dourine.

1. Publié seulement en 1896. *Rec. med. vétérinaire*, 8^e série, t. III, n° 44, 15 juin 1896, p. 344.

2. *Bull. Soc. centr. méd. vétérin.*, 8^e série, t. X, 30 avril 1903, p. 220.

En 1903 aussi¹, et dans la même vallée de la Zousfana, Rennes trouve la même maladie et le même Trypanosome également chez des Chevaux de spahis. Rennes fait l'étude expérimentale de ce virus.

Au mois d'octobre de cette même année 1903, nous observons la trypanosomiase des Dromadaires² appelée *el debab* par les indigènes, nous faisons l'étude expérimentale du virus, nous établissons la distribution géographique et le mode de propagation de l'enzootie.

Enfin, J. Roger et Greffulhe³ ont trouvé chez quatre Chevaux du 2^e chasseurs d'Afrique à Méchéria (Oranie) un trypanosome dont ils ont fait l'étude expérimentale.

Bien entendu, nous mettons à part la dourine et son Trypanosome, vu par Rouget en 1894 à Constantine⁴, et dont le rôle a été définitivement démontré par Schneider et Buffard⁵.

I

ENQUÊTE SUR LA DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DES TRYPANOSOMIASES

Étant donné l'existence certaine en Algérie de deux trypanosomiases différentes de la dourine, l'une observée chez les Dromadaires, l'autre chez les Chevaux, il importait d'essayer d'établir leurs rapports réciproques, et, le cas échéant, leur identité. Nous avons, pour remplir ce programme, trois méthodes qui se complètent les unes les autres.

1^o Faire une enquête auprès des indigènes pour constater l'état de leurs connaissances à ce sujet.

2^o Chercher au microscope le pourcentage des bêtes atteintes dans un certain nombre de localités bien choisies.

3^o Faire au laboratoire l'épreuve de Laveran et Mesnil, qui consiste à rechercher si un animal immunisé contre une race de Trypanosome est devenu réfractaire, ou est resté sensible à l'inoculation d'une autre race, avec contre-épreuve.

Nous dirons de suite que ces dernières expériences, qui

1. *Ibid.*, 30 sept. 1903, p. 424; 30 avril 1904, p. 248; 9 février 1905, p. 95.

2. *C. R. Soc. Biol.*, t. LVI, 23 janvier 1904, p. 120; 4 juin 1904, p. 914. *Annales Inst. Past.*, t. XIX, janv. 1905, p. 47.

3. *C. R. Soc. Biol.*, t. LVIII, 4 mars 1903, p. 396; 20 mai 1903, p. 826.

4. *Ann. Inst. Past.*, t. X, 1896, p. 716.

5. Communic. à l'*Acad. de méd.*, 25 juillet, 19 sept., 3 oct., 21 nov. 1899, janv. 1900. *Arch. Parasitol.*, t. III, 1900, p. 124. *Réc. méd. vétérin.*, 1900, p. 81, p. 157, p. 220.

demandent une longue préparation, ne sont pas encore achevées. De concert avec M. Rennes, nous devons rechercher si le virus du *debab* (races de Constantine et d'Oran) infecte des animaux immunisés contre le mal de la Zousfana, et les expériences complémentaires sont en cours d'exécution.

1. *Enquête orale.*

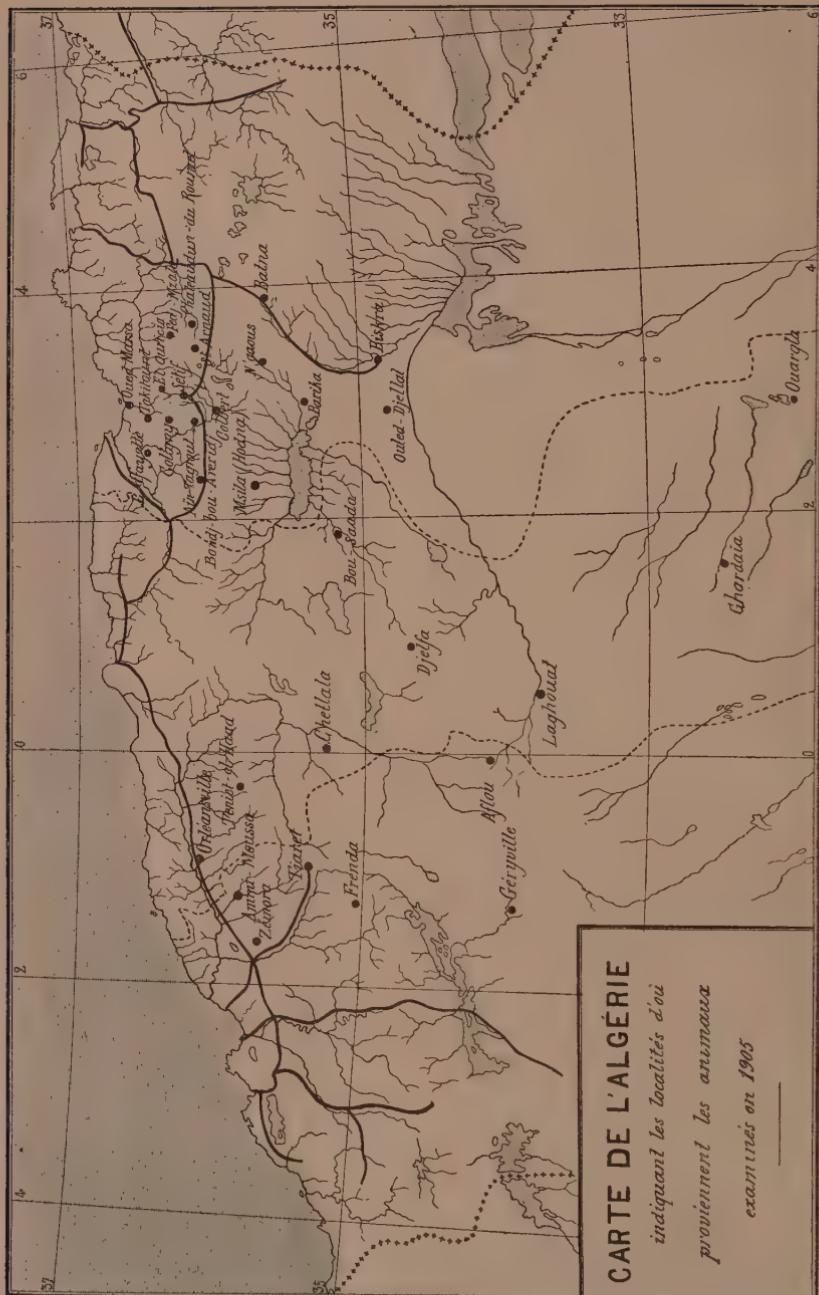
Nous avions pu voir, au cours de notre étude du *debab* constantinois, en 1904, que les indigènes de Berbérie avaient fait des observations remarquables sur la clinique de cette maladie et sur son étiologie. Nous étions donc fondés à tenir un grand compte de leurs renseignements, tout au moins pour en tirer des hypothèses à vérifier. Le seul danger résulte de la grande courtoisie des indigènes, qui les pousse à abonder dans le sens qu'ils croient agréable à leur interlocuteur : la maïeutique socratique la plus sévère est de rigueur.

A. Tous les indigènes de Berbérie connaissent *el debab* maladie des Dromadaires due à la piqûre des Taons.

Dans les tribus nomades, à Chameaux par conséquent, qui passent du Tell au Sahara selon les saisons, on connaît aussi une maladie des Chevaux due aux Taons, mais cette maladie des Chevaux est inconnue des indigènes que nous avons interrogés, qui habitent dans la partie septentrionale du Tell où les Chameaux ne vont plus à l'heure actuelle. A noter que cette région septentrionale est pourtant aussi riche en Taons que le reste du Tell.

B. *Département de Constantine.* — Dans le Hodna existe une maladie des Chevaux qui serait due à la piqûre de Mouches piquantes diurnes (Taons ?¹). Cette maladie est appelée *tmerdjin* (de *merdja*, prairie, l'Insecte foisonnant dans les pays marécageux). Le caïd Boudiaf nous raconte que les Insectes s'infectent en suçant du venin de Serpent. Cette idée, répandue en Berbérie, comme nous l'avons signalé dans notre précédent mémoire, est précieuse en ce sens qu'elle indique que les indigènes se sont aperçus que l'Insecte n'est qu'un *porte-virus*. Le Cheval atteint est dit *merdjen*. Le *tmerdjin* se contracterait au printemps, à l'époque des Mouches piquantes, et les Chevaux malades ne passerait pas l'hiver suivant. « *Merdjen* et poitrinaires, disent

1. Renseignements des très obligeants caïds Boudiaf Mokhtar et Boudiaf Seddik, de Msila.



les Arabes, ne guérissent jamais. » La maladie se trahit par la démarche : les symptômes n'apparaissent qu'aux premiers froids, l'animal traîne les pieds au lieu de les soulever. Pas d'inappétence, pas d'amaigrissement, la vigueur est conservée. Pas de lésions génitales, pas de contagion directe, ce qui différencie nettement cette épizootie de la dourine.

Le *tmerdjin* est rare, surtout les années de sécheresse. Il se passe plusieurs années sans que l'on voie du *tmerdjin* dans un pays.

C. Département d'Alger. — L'agha de Djelfa nous confirme l'existence et la rareté d'une maladie des Chevaux due aux Taons.

D. Département d'Oran. — Notre enquête a été conduite surtout à Tiaret, centre important d'échanges où nous avons pu examiner des animaux venant de toute l'Oranie et de tout le Sud-Algérien.

Les renseignements très nets et concordants des indigènes, en particulier ceux du caïd Zoubir Ould Cadi, nous ont confirmé l'existence dans l'Oranie de la même maladie des Chevaux. Seulement, ainsi que nous en avait prévenus le caïd Boudiaf Mokhtar, de Msila, le *tmerdjin* est appelé *taher* dans l'Oranie (de *tahara*, circoncire, parce que les Chevaux marchent comme des enfants de 7 ou 8 ans, que l'on vient de circoncire, c'est-à-dire avec difficulté).

Le Cheval malade est dit *metiour*. L'infection est due à la piqûre des Taons¹, exactement comme pour le *debab* des Dromadaires. L'infection se prend dans le Tell. La maladie se traduit par de l'inappétence, de la fatigue, de l'amaigrissement ; la tête est toujours penchée ; pas de chute du train postérieur ; le poil se hérisse, tombe par places, il y a des œdèmes. La maladie est toujours mortelle pour les Chevaux, elle ne dure que quelques mois, bien plus brève que le *debab* des Dromadaires.

Enfin elle est très rare. Un caïd de 49 ans n'en a vu qu'un seul cas, chez une jument.

2. Enquête par l'examen microscopique du sang.

Dromadaires. — Cette enquête nous a rapidement montré que la trypanosomiase des dromadaires est aussi répandue

1. Outre le mot *debab*, les Oranais emploient les mots *lassek* et *medrar* pour désigner les Taons. Un Dromadaire malade est dit *medboub*, comme à Constantine, et aussi *mamoum*.

dans le reste de l'Algérie que dans le département de Constantine, où nous l'avions étudiée en détail en 1904. Le fait est d'ailleurs conforme aux dires des indigènes.

A Msila, 41 Dromadaires provenant du Hodna, de Djelfa, Bou-Saada (Sud-Algérois) nous ont montré *deux* infections par les Trypanosomes, et *cinq* par les Filaires que nous avons décrites¹.

A Tiaret et Trézel, 29 Dromadaires provenant du Sud-Oranais et du Sud-Algérois nous ont montré trois cas de trypanosomiase (deux originaires de Géryville, 1 de Tiaret).

La proportion des Dromadaires infectés par les trypanosomes est donc à peu près la même dans le Sud-Algérois et dans le Sud-Oranais que dans le Sud-Constantinois : à un examen rapide au microscope, *un* Dromadaire sur *dix* est démontré malade, c'est-à-dire à peu près condamné.

Chevaux. — Le tableau suivant donne les résultats de nos examens de sang, pratiqués en août et septembre 1905, exactement dans les mêmes conditions et de la même façon que les examens de sang des Chameaux.

1. *C. R. Soc. Biol.*, t. LVIII, 8 avril 1905, p. 672.

C ^e M ^e .	Chevaux.	Anes.	Mulets.	Trypanosomes	Filiares.
ORAN	Ammi-Moussa	10	1		
	Zémora.....	4			
	Tiaret.....	91	3	5	1
	Frenda.....	10			
	Aflou.....	24	4		
	Géryville.....	11			
ALGER	Orléansville			4	
	Téniert-el-Haad	7		3	
	Chellala	11		1	
	Djelfa.....	8			
	Bou-Saada.....	10		1	
	Laghoutat	8			
	Ghardaïa.....	1			
	Ouargla.....	2			
	Sétif.....	32		9	
	Colbert.....	42		20	1
CONSTANTINE	Mesloug.....	1			
	Tocqueville	1			
	Ain-Tagrout	2		1	
	Oued-Marsa			4	
	Coligny.....	6			
	El-Ouericia.....	6			
	Aïn-Abessa.....	5		1	
	Takitount	2		2	
	Périgotville	2	1	10	
	Saint-Arnaud.....	27		17	1
	Lafayette	3		3	
	Aïn-Roua	2		1	
	Bordj-bon-Areridj	4		3	
	Chateaudun-du-Roumel			1	
	Fedj-Mzala	2	45	2	
	N'gaous	5		2	
	Msila (Hodna)	67		17	
	Barika	41		3	
	Batna			3	
	Ouled-Djellal			2	
	Biskra	41		1	
Totaux.....		430	51	113	
			594		
				1	5

Le seul Cheval infecté provenait des environs de Tiaret. Les Trypanosomes étaient « non rares » dans le sang. Ce Cheval était maigre, l'indigène qui venait de l'acheter ne se doutait pas qu'il fût malade.

*
* *

Si nous résumons les résultats de notre enquête par les examens de sang de 1904 et de 1905, nous voyons que sur 352 Dromadaires, nous en trouvons 33 infectés, soit 9,38 0/0, que sur 594 Équidés, nous en trouvons 1 infecté, soit 0,17 0/0.

On peut rapprocher de ces chiffres l'opinion des indigènes : que l'épidémie des Chevaux, comme celle des Dromadaires, est propagée par la piqûre d'Insectes et en tirer l'hypothèse suivante :

Si l'on considère que le réservoir de virus ne peut pas être constitué en Algérie par le gros gibier, qui n'existe pas, on est amené à penser que ce sont les Dromadaires qui constituent pour eux-mêmes et pour les Chevaux le réservoir de virus. On ne pourrait pas comprendre comment les Taons pourraient transmettre la maladie de Cheval à Cheval, puisqu'ils n'en trouveraient qu'un infecté sur 600, et que, d'autre part, il est sans doute exceptionnel qu'un Cheval infecté puisse subsister d'une saison à Taons à la saison suivante¹. D'autre part, puisque nous savons que le Cheval est très sensible au Trypanosome du Dromadaire², il est très simple d'expliquer les rares cas de *taher* ou de *tmerdjin* par le transport du virus d'un Dromadaire à un Cheval par un Taon. Ces cas sont rares chez les indigènes, parce qu'on ne trouve pas de grandes troupes de Chevaux dans le voisinage immédiat des troupeaux de Chameaux. Rappelons toutefois que nous avons vu en 1904 (*loc. cit.*) qu'un Taon pouvait inoculer un Trypanosome virulent, 22 heures après avoir sucé du sang infecté.

L'explication des petites épidémies observées par les vétérinaires militaires est aisée : elles ont été en effet observées à la suite des mouvements de troupe occasionnés par l'occupation des oasis du Sud-Oranais. Les colonnes ont sillonné un pays, comme la vallée de la Zousfana, où en temps normal les Dromadaires sont fréquents, mais les Chevaux très rares. Les chances de contagion étaient très grandes, d'autant plus que les détachements sont toujours très forts dans ces régions : il suffit que quelques Chevaux des escadrons ou des batteries fussent inoculés par des Taons, pour infecter toute l'unité. Les Chevaux de troupe sont toujours groupés ; or nous avons signalé dans notre précédent mémoire la façon dont piquent les Taons qui, dans un groupe d'animaux, attaquent toujours plusieurs fois toutes les bêtes avant de se fixer sur la moins attentive. Ce fait,

1. Dires unanimes des indigènes, voir plus haut.

2. Le cheval que nous avons inoculé en 1904 du *debab* est mort en 3 mois. Ces Ann. (*loc. cit.*)

joint à l'efficacité remarquable d'une seule piqûre pour assurer l'inoculation du virus¹, suffit à expliquer que nos vétérinaires militaires aient observé de véritables petites épidémies d'une affection plutôt rare chez les Chevaux des indigènes.

Par ces considérations, et si les épreuves que nous poursuivons sur des animaux guéris, de concert avec M. Rennes, n'apportent aucun fait contradictoire, nous estimons qu'il y a lieu de s'en tenir à l'opinion des indigènes, bons connasseurs en Chevaux, que nous avons interrogés, et d'admettre, qu'abstraction faite de la dourine, les trypanosomiases des Dromadaires et des Équidés de Berbérie relèvent du même convoyeur qui est le Taon, d'où la légitimité du nom général de *debab* pour les désigner, les noms spéciaux de *taher* et de *tmerdjin* n'étant que des noms régionaux.

Le terme de mal de la Zousfana est évidemment impropre, désignant une maladie de chevaux du nom d'une contrée où le Cheval est une rareté. Tel est aussi aujourd'hui l'avis de M. Rennes. Le nom de surra nord-africain proposé par Roger et Greffulhe a le tort de préjuger une analogie entre le *debab* et le *surra*, qui reste douteuse.

II

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES VIRUS.

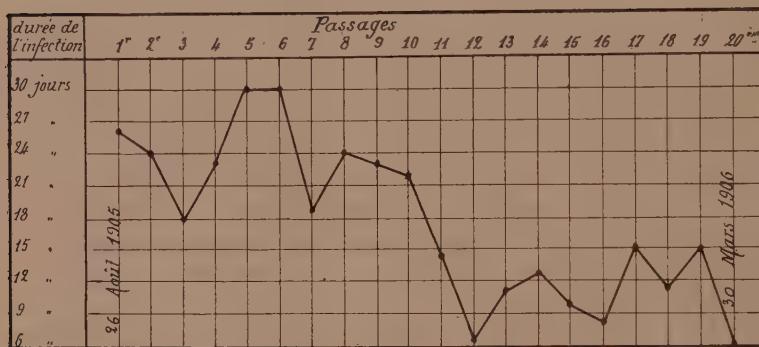
TAHER. — Le 26 août 1905, le sang d'un Cheval de Tiaret, infecté, est inoculé sous la peau d'un Rat blanc, et le virus a été conservé par passages de Rat à Rat. Au mois d'avril 1906, il y a eu 20 passages : le tableau ci-dessous, qui donne la durée de l'infection à chaque passage, indique une certaine exaltation de la virulence pour le Rat.

Le premier Rat, mort en 26 jours, a présenté, une dizaine de jours avant la mort, des symptômes extérieurs : maigreur, poils hérissés, œdème des organes génitaux extérieurs, yeux chassieux, clos, paupières décolorées, mort cachectique. Les autres Rats n'ont présenté aucun symptôme extérieur.

Au 2^e passage, ils sont morts en 24 et 16 jours;

1. Loc. cit. Voir aussi les expériences nouvelles rapportées à la fin de ce mémoire.

- Au 3^e passage, en 18 et 7 jours;
 Au 4^e passage, en 40, 27, 26, 23, 23, 23, 12 jours;
 Au 5^e passage, en 30, 23, 20, 18, 17, 14, 14, 14 jours;
 Au 7^e passage, en 19 et 17 jours;
 Au 15^e passage, en 10 et 9 jours;
 Au 20^e passage, en 10 et 6 jours.



TAHER. — Passages par Rats blancs du virus provenant d'un Cheval infecté naturellement. Dans cette généalogie ne figurent que les Rats qui ont reçu et transmis le virus, mais non pas tous ceux qui ont été inoculés.

Un Lapin est mort en cinq mois avec les lésions extérieures caractéristiques des trypanosomiases.

Les Cobayes s'infectent facilement, sans lésions extérieures.

Un Mouton inoculé sous la peau n'a jamais montré de Trypanosomes, mais son sang inoculé au bout de 33 jours à un Rat infecte celui-ci qui succombe au bout de 33 jours.

DEBAB ORANAIS. — Le 26 août 1905, le sang d'un Dromadaire de Géryville, infecté, est inoculé sous la peau d'un Rat blanc, et le virus a été conservé par passages de Rat à Rat. Au mois d'avril, il y a eu 16 passages : le tableau ci-dessous indique que la virulence s'est accrue.

Il subsiste de grandes différences individuelles :

Au 2^e passage 2 Rats sont morts, l'un en 30 jours, l'autre en 62 jours.

Au 3^e passage 5 Rats sont morts, en 73, 27, 27, 18, 16 jours.

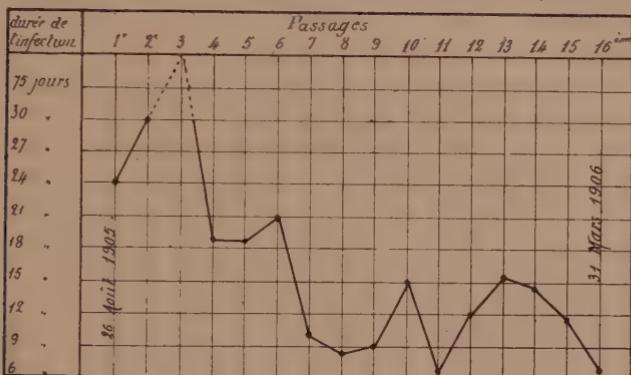
Pour les Souris blanches, mêmes variations considérables :

1^{er} passage par Souris : mort en 30, 10, 8 jours ;

2^e passage : mort en 24, 15 jours ;

3^e passage : 24, 7 jours.

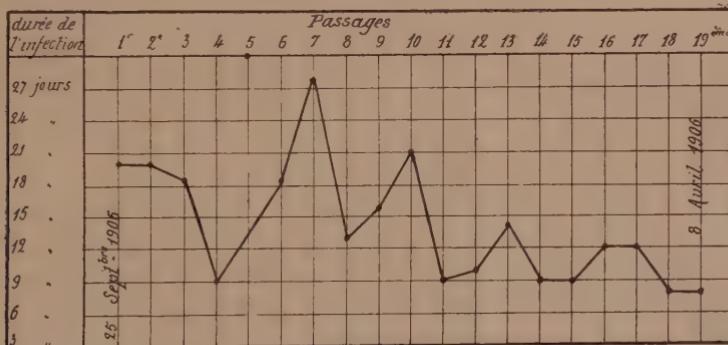
Les Cobayes s'infectent sans montrer de lésions extérieures.
Le sang d'un Mouton est infectant 34 jours après l'inocula-



DEBAB ORANAIS. — Passages par Rats blancs du virus provenant d'un Dromadaire infecté naturellement.

tion et tue 2 Rats en 31 et en 25 jours ; le sang de ce Mouton n'a pas montré de parasites à l'examen microscopique.

DEBAB CONSTANTINOIS¹. — Ce virus, isolé en octobre 1903, a été conservé 1 an environ par passages de Rat à Rat, puis a été inoculé à une Chèvre chez laquelle il se retrouvait 10 mois après.



DEBAB CONSTANTINOIS. — Passages par Rats blancs d'un virus provenant d'une Chèvre inoculée dix mois auparavant avec un virus ayant déjà passé pendant un an par Rats blancs. (Origines Dromadaire.)

Le tableau suivant indique la durée d'infection dans les passages

1. Le Trypanosome de la race *debab constantinois* mesurait, en 1903, 19 μ de longueur dans le sang de Dromadaire. Conservé depuis cette époque, par passages par animaux de laboratoire, en avril 1906, 25 μ 5 dans le sang de Rat blanc.

Le Trypanosome isolé en août 1905, chez un Cheval atteint de *taher*, mesure, en avril 1906, 24 μ , dans le sang de Rat blanc.

successifs par Rats, dont le premier a reçu du sang de la Chèvre en septembre 1905 : on voit que le virus ayant passé par la Chèvre avait perdu un peu de sa virulence pour les Rats, mais qu'il la récupère assez vite.

2 Moutons, inoculés le 4 mars 1905, sont encore infectés le 24 mars 1906. 2 Chèvres, inoculées le 28 novembre 1904, sont encore infectées le 25 septembre 1905.

Souris blanches. — Au début de nos recherches sur le *debab*, notre virus tuait les Souris en 12 jours en moyenne. En décembre 1904, c'est-à-dire après plus de 2 ans de passages par Rats, 5 Souris blanches, inoculées avec du sang de Rats, ne montrèrent qu'une faible infection et survécurent. Nous vérifiâmes leur guérison et leur immunité 1 an après :

— Une 1^{re} Souris, inoculée le 16 décembre 1904, ayant survécu, est sacrifiée le 16 décembre 1905 ; son sang, la pulpe des organes, le cerveau, du suc musculaire sont inoculés à 3 Rats blancs encore indemnes en avril 1906.

— Une 2^e Souris, inoculée le 2 décembre 1904, ayant survécu, est sacrifiée le 2 janvier 1906 ; son sang, ses organes, etc., inoculés à un Rat ne l'infectent pas.

Les Souris avaient donc guéri.

— Une Souris, inoculée le 2 décembre 1904, ayant survécu, est réinoculée le 11 janvier 1906 ; comme elle paraît souffrir d'une autre affection, elle est sacrifiée le 19 janvier, et son sang, qui ne montre aucun Trypanosome, est inoculé dans le péritoine, à un Rat qui s'infecte et meurt en 18 jours.

— 2 autres Souris, inoculées respectivement le 16 et le 22 décembre 1904, ayant survécu, sont réinoculées le 22 décembre 1905 : elles meurent en 61 et 54 jours.

Les Souris témoins meurent en 18, 18, 13, 13, 13, 11, 10, 8, 7, 7, 7 jours. 1 autre Souris blanche témoin, inoculée le 11 janvier 1906, présente une faible infection et paraît guérie ; réinoculée le 4 février, elle ne montre aucun Trypanosome dans son sang. Enfin réinoculée une 2^e fois le 25 février, elle s'infecte et meurt le 16 mars (64 jours après la 1^{re} inoculation, 19 après la dernière), après avoir montré dans son sang, pendant 8 jours environ, une énorme quantité de Trypanosomes, tous agglutinés, par amas de 25 à 30, les extrémités postérieures au centre, et les flagelles à la périphérie.

En résumé, les 2 Souris guéries depuis un an ont montré une résistance au virus bien plus grande que celle de 11 témoins sur 12. La 12^e Souris neuve n'a succombé qu'après une 3^e inoculation, après avoir fortement et longtemps agglutiné les Trypanosomes.

Influence des rayons X.

Expériences faites en février-mars 1905¹. Les Rats, infectés par le nagana, soumis à l'action des rayons X², après avoir reçu ou non des injections de fluorescéine, n'ont pas montré de phénomènes méritant d'attirer beaucoup l'attention. Une légère et passagère diminution du nombre des Trypanosomes du sang périphérique suivaient, à quelques heures de distance, la radiothérapie appliquée au moment de l'acmé de la courbe d'infection. Au contraire, le même traitement, appliqué pendant l'incubation, c'est-à-dire dans les jours qui séparent celui de l'inoculation du moment où les premiers Trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique, a régulièrement amené une mort plus prompte que chez les témoins.

III. — EXPÉRIENCES RELATIVES AUX MODES D'INFECTION

Ces expériences ont porté sur 4 virus :

1. Nagana, origine Laveran et Mesnil.
2. Mal de la Zousfana, origine Rennes.
3. Dourine, origine Rouget 1904³, et Dourine, origine Schneider, 1899-1900⁴.
4. Debab constantinois.

1. C. J. SALOMONSEN ET G. DREYER (*C. R. Acad. Sc.*, 13 juin 1904, p. 1543) virent que *Trypanosoma brucei* dans du sang de Souris soumis *in vitro* aux émanations de bromure de radium pur meurent en 2 ou 3 heures, tandis que les témoins mouraient 5 à 8 heures plus tard.

A. LAVERAN ET F. MESNIL (*Trypanosomes et Trypanosomiases*, 1904, p. 74) ont opéré avec le *T. lewisi* qui a l'avantage de rester vivant plusieurs jours en goutte pendante à la température du laboratoire. Ils ont vu qu'il perd sa mobilité en 12 heures environ, quand il est soumis à l'action du bromure de radium.

C. MENSE (*Arch. f. Sch. u. Tropenkrankheiten*, t. IX, f. 7, juillet 1905, p. 306) conseille d'expérimenter les rayons de Röntgen dans la thérapeutique des trypanosomiases, mais par suite d'un simple raisonnement théorique.

R. Ross (*Brit. med. journ.*, 7 avril 1906, p. 798) déclare n'avoir constaté aucun changement dans des préparations de sang frais à Trypanosomes mobiles soumises d'une 1/2 heure à 1 heure à différents rayons,

2. Dans le laboratoire de M. le Dr Sabouraud, que nous remercions de sa grande obligeance.

3. *C. R. Soc. Biologie*, t. LVI, 7 mai 1904, p. 744.

4. Ce virus, entretenu un certain temps par Nocard, a été donné par lui à Mme Rabinowitsch qui l'a rendu virulent pour le Rat et la Souris, et l'a envoyé à son tour à M. Mesnil.

Elles comprennent :

- 1^o Des expériences de transmission par la piqûre des taons, avec les 3 premiers virus, à rapprocher des expériences faites en 1904 avec le *debab* (*loc. cit.*);
- 2^o Un essai de transmission du *debab* par des Tiques;
- 3^o Des expériences d'infection par instillations sur muqueuse saine (avec les deux races de dourine et avec le *debab*).

1. — *Expériences de transmission par la piqûre des Taons.*

Le Dr Villeneuve a bien voulu nous déterminer ainsi qu'il suit les Tabanides que nous avons recueillis jusqu'à ce jour en Berbérie :

Atylotus nemoralis Meigen, *Atylotus tomentosus* Macquart, *Atylotus bifarius* Low, *Tabanus ater* Rossi, *Tabanus autumnalis* L., *Tabanus sp?*, *Silvius appendiculatus* Macquart, *Chrysops perspicillaris* Low, *Haematopota italica* Meigen, *Pangonia sp.?*

De plus l'Asilide la plus commune en Berbérie, et dont l'apparition coïncide avec la disparition des Taons, est un *Mochterus* (*Asilus*) *sp.?*

Nous avons trouvé une fois sur un *Atylotus nemoralis* une larve hexapode rouge d'Hydrachnide, ressemblant beaucoup à celles que nous avons déjà rencontrées en Algérie sur des Anophélines larves et adultes¹.

Le tableau suivant donne les résultats des expériences de transmission des virus par piqûres de Taons, chez des Rats blancs. Les seuls cas positifs sont ceux où nous indiquons la durée de l'incubation.

La technique pour les piqûres était celle que nous avons déjà employée en 1904 pour le *debab* (*loc. cit.*).

Pour les inoculations de tube digestif de Taons, nous faisons une émulsion dans de l'eau citratée et nous injections dans le péritoine.

Jamais nous n'avons vu de Trypanosomes vivants dans l'intestin d'un Taon, 24 heures après la piqûre.

1. *C. R. Soc. Biol.*, t. LVI, 23 janv. 1904, p. 400.

Piqûres ou inoculations.	Espèce de Taon.	Nagana.		Zousfana.		Dourine.	
		Nombre de Taons.	Incubation.	Nombre de Taons.	Incubation.	Nombre de Taons.	Incubation.
Piqûres successives immédiates.	Atylotus nemoralis.	6		3			
	—	4		3			
	—	4	8 jours.	3			
	—	3		2	2 jours.		
	—	1	7 jours.	1			
	Atylotus tomentosus.					4	8 jours.
	—					2	14 jours.
	Atylotus bifarius.					1	
	Tabanus sp. ?	1	6 jours.				
	1 seule piqûre.	1	5 jours.				
		1	6 jours.				
Piqûre ap. une 1/2 h.	Atylotus nemoralis.	1					
	Atylotus bifarius.					2	
Piqûre après 2 h.	Atylotus nemoralis.					1	
	Atylotus bifarius.					1	
Piqûre après 24 h.	Atylotus nemoralis.	7		1			
	—	10		2			
	Atylotus tomentosus.	10		1			
	Tabanus ater.	1					
	—	4					
Piqûre après 48 h.	Tabanus sp. ?					1	
	Atylotus nemoralis.						
	Atylotus nemoralis.	5	1	1			
	—	3					
	—	2					
Inoculation intrapéritonéale de tubes digestifs de Taons 24 heures après la succion.	—	1					
	—	1					
	—	10					
	Atylotus tomentosus.	5		3			
	Atylotus bifarius.			1		1	
Inoculation intrapéritonéale de tubes digestifs de Taons 4 j. après la succion.	—			1			
	—			1			
	Tabanus sp. ?	1				1	
Inoculation intrapéritonéale de tubes digestifs de Taons 4 j. après la succion.	Haematopota italica.			1			
	Atylotus tomentosus.	1					
	Atylotus nemoralis.			1			
	Atylotus bifarius.			1			

La lecture de ce tableau montre que les Taons les plus communs en Algérie peuvent transmettre : le nagana, le mal de la Zousfana, la dourine, par des piqûres se succédant immédiatement sur un animal ayant beaucoup de Trypanosomes dans le sang et sur un animal sain.

Il suffit parfois d'une seule piqûre pour que l'inoculation se fasse (*Tabanus sp.?* et nagana, 2 cas). Nous avions vu le même fait en 1904 avec le *debab*.

Nous n'avons pas pu reproduire, en 1905, avec les 3 virus expérimentés, l'expérience réussie en 1904, avec le *debab*, d'infection communiquée à un animal sain par des Taons ayant sucé du sang infecté 24 heures environ auparavant.

2. — *Expérience de transmission par Tiques.*

Le 18 juillet 1905, plusieurs grosses Tiques sont prélevées sur des Dromadaires très infectés estivant dans les environs de Sidi-Khalifa (Tell Constantinois). Ces Tiques pondent au bout de 8 à 15 jours. Les œufs éclosent vers le commencement du mois de septembre. Le 9 septembre, plusieurs centaines de larves provenant de ces pontes sont introduites dans un bocal bien fermé, avec deux jeunes Souris blanches à peau fine. Les jours suivants, on constate la présence de ces larves au milieu des poils des Souris. L'une de celles-ci meurt accidentellement le 13 septembre, indemne, la rate petite. L'autre n'a rien présenté encore au mois de mars 1906.

Dans cette expérience, instituée dans les meilleures conditions possibles, des Tiques filles de Tiques vivant sur des animaux très infectés n'ont donc pas transmis la trypanomiase.

3. — *Expériences de transmission par l'instillation de sang infecté sur des muqueuses saines.*

Dans ces expériences, faites avec M. F. Mesnil, nous laissons tomber quelques gouttes d'une suspension épaisse de Trypanosomes dans l'eau citratée sur les muqueuses génitales et les muqueuses oculaires, sans toucher celles-ci avec la pipette.

Les mêmes suspensions furent inoculées à des Lapins témoins sous la peau, chaque fois avec un résultat positif.

		Instillations.	Résultats.
Dourine Rouget: sur 6 essais 2 résultats positifs.	1 mâle.	12 mars 1904. 18 mars 1904.	Lésions extérieures au bout de six mois. Résiste 8 mois 1/2.
	1 mâle.	26 nov. 1904. 2 mars 1905. 13 mars.	0
	1 mâle	12 janvier 1905. 24 février. 5 mars.	0
	1 femelle.	26 nov. 1904. 2 mars 1905. 13 mars.	0
	1 femelle.	12 janvier 1905. 24 février.	Lésions extérieures au bout d'un mois. Mort avec des Trypanosomes dans le sang, le 7 mars 1905.
	1 femelle.	13 mars.	0
Dourine Schneider: sur 2 essais 2 résultats positifs.	1 mâle.	28 février 1905.	Lésions extérieures au bout d'un mois. Mort avec des Try- panosomes dans le sang, le 28 juillet.
	1 femelle.	28 février 1905.	Lésions extérieures au bout d'un mois. Mort avec des Try- panosomes dans le sang, le 25 mars.
Debab constantinois: sur 6 essais 0 résultat positif.	1 femelle.	mars 1904. 8 déc. 1904. 28 février 1905. 10 mars.	0
	1 mâle.	id.	0
	1 mâle.	id.	0
	1 femelle.	id.	0
	1 femelle.	id.	0
	1 femelle.	id.	0

Ces expériences montrent l'impossibilité pour un Trypanosome, convoyé ordinairement par des Taons, de traverser des muqueuses saines, comme le fait le Trypanosome de la dourine, pourtant peu différent au point de vue de la morphologie et de la mobilité. Ces expériences et d'autres qui peuvent être instituées, du même genre, peuvent donc servir à différencier l'une de l'autre les 2 trypanosomiases de Berbérie : la dourine et le debab.

De l'action du radium sur le virus rabique

Réponse à nos contradicteurs.

PAR

LE PROFESSEUR GUIDO TIZZONI ET LE DR ALESSANDRO BONGIOVANNI

Immédiatement après l'apparition de nos premières communications sur ce sujet,¹, un grand nombre d'observateurs, intéressés par la nouveauté à l'importance de la question, et appartenant la plupart à des instituts antirabiques, s'empressèrent de contrôler nos recherches ; mais les résultats qu'ils obtinrent furent absolument opposés à ceux que nous avions annoncés.

En effet, l'action du radium fut toujours nulle, aussi bien *in vitro* que chez l'animal; ce ne fut qu'exceptionnellement que l'on constata un retard, parfois assez long, dans la mort des animaux ainsi opérés (Calabrese, Novi, Danysz²).

Véritablement, il aurait été opportun et prudent d'attendre, pour faire ce contrôle, que l'on connût mieux les particularités de nos recherches, telles qu'elles seront amplement exposées dans le mémoire complet; et cela était d'autant plus nécessaire que, dans ces études, le déterminisme expérimental est beaucoup plus rigoureux que dans d'autres du même genre, étant données la constance de l'infection et la précision du moyen physique qu'on emploie; c'est pourquoi la moindre dérogation aux conditions voulues conduit inexorablement à des insuccès, comme nous avons pu le constater nous-mêmes plusieurs fois.

Que nos recherches aient une base indiscutable et que les résultats obtenus ne soient pas de purs accidents, ou des

1. L'azione dei raggi del radio sul virus rabido *in vitro* e nell'animale...
2a Comunicazione preventiva... (*R. Accad. delle scienze di Bologna*, seduta 17 aprile 1905).

La cura della rabbia coi raggi del radio. — 2a Comunicazione preventiva. (*R. Accad. delle scienze di Bologna*, seduta 28 maggio 1905).

Ancora sulla cura della rabbia coi raggi del radio. — 3a Comunicazione preventiva. — (*Rendiconti della R. Accad dei Lincei*, vol. XIV, Ser. 5^e, fasc. 6^e).

L'azione dei raggi del radio nella rabbia da virus di cane. — 4a Comunicazione preventiva. — (*R. Accad delle scienze di Bologna*, seduta 26 novembre 1905).

2. CALABRESE, Sull'azione del radio sul virus rabbico, (*Riforma medica*, anno XXII, n° 2).

Novi. *R. Accad. delle scienze di Bologna*, seduta 26 novembre 1905.

DANYSZ. De l'action du radium sur le virus rabique, *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 3, mars 1905.

exceptions, c'est ce que prouvent clairement les faits suivants.

Et tout d'abord, le nombre des animaux sauvés de l'infection est très important, puisque nous pouvons compter jusqu'à 50 lapins qui ont survécu, et dont un grand nombre se trouvent en expérience depuis 1 an environ. De ces lapins, 17 furent inoculés avec le virus soumis *in vitro* à l'action du radium, 14 furent traités par la méthode simultanée et 19 par la méthode curative; de ces derniers, 7 avaient été précédemment infectés avec du virus de rue.

On doit remarquer, en outre, la constance absolue des résultats obtenus, spécialement quand on fit usage du virus fixe, à tel point que, dans les mêmes conditions d'expérience, on put toujours reproduire les mêmes effets.

Pour le virus de rue seulement, il n'est pas possible d'adopter une règle constante, mais il faut établir, pour chaque cas, les conditions d'expérience, à cause des différences très grandes dans la force et dans les diverses particularités des virus de provenance différente.

Enfin on doit remarquer la mort échelonnée des animaux opérés en séries, laquelle est en étroit rapport avec la durée de l'application du radium, et il ne faut point non plus oublier cette circonstance que, dans nos recherches nombreuses, tous les animaux de contrôle moururent dans le temps voulu, sans aucune exception.

Etant donnés ces faits, et mettant à part les cas, où le pouvoir du radium était insuffisant (Danysz), il est facile de supposer que la différence dans les résultats obtenus tient principalement aux conditions différentes dans lesquelles se sont placés les autres expérimentateurs.

A cet égard, il suffit parfois de lire le récit des expériences pour comprendre où se trouve l'erreur de méthode.

Ainsi, lorsque le tube contenant le radium était simplement maintenu, au moyen d'un support, devant l'œil, à la distance d'un demi-centimètre de celui-ci; pis encore, quand le même tube, au moyen d'une petite bande de caoutchouc, était directement appliqué sur les paupières, qui ne tardent pas à se gangerer, tandis que la cornée se montre fortement opaque, la faute expérimentale est évidente (Calabrese).

Il devient, au contraire, plus difficile de signaler l'erreur

dans les travaux où l'on ne dit rien, ou presque rien, de la méthode qui a été employée, et où l'on se borne presque à la simple énumération des résultats négatifs obtenus.

Dans ces cas, comme il n'est pas possible d'établir un jugement certain, nous devons nous contenter d'émettre de simples hypothèses ; hypothèses qui ont d'ailleurs leur fondement aussi bien dans quelques faits publiés récemment par nous¹, que dans des observations qui trouveront leur place dans le mémoire complet, et dont nous croyons utile de donner ici un aperçu anticipé.

En recourant à l'action du radium sur le virus rabique, on doit toujours se souvenir de ce que nous avons démontré récemment, à savoir que *la décomposition, in vitro, du virus est exclusivement déterminée par les émanations, tandis que chez l'animal ce sont les radiations seules qui exercent une influence sur la maladie.*

Le dispositif des recherches doit donc être tel qu'il permette d'utiliser le mieux possible les émanations, dans les expériences *in vitro*, et de concentrer sur l'œil, dans les expériences sur les animaux, toutes ou presque toutes les radiations qui proviennent de la superficie radiante.

Or, suivant ce concept, et tenant compte comme il convient que les émanations ont un pouvoir minime de pénétration, nous adoptons, dans les expériences *in vitro*, un dispositif qui permet de donner à l'émulsion de système nerveux rabique soumis à l'action du radium, une épaisseur de 1 à 2 millimètres à peine et une surface d'extension aussi grande que possible ; d'autre part, nous avons soin d'éviter le plus possible une dispersion, dans le milieu ambiant, des émanations qui se dégagent de l'appareil contenant le radium.

Enfin, toujours à cause du faible pouvoir de pénétration des émanations, nous cherchons à subdiviser le plus qu'il est possible la pulpe du système nerveux, afin d'éviter les inconvénients que nous avons récemment rencontrés² et qui se produisent toutes les fois qu'on expose à l'action du radium de petits morceaux de cerveau au lieu d'une fine émulsion ; et même, pour plus de sûreté, nous avons eu la précaution, dans nos dernières obser-

1. Intorno al meccanismo del radio sul virus rabido. *R. Accad delle scienze di Bologna*, seduta 1^a aprile 1906.

2. Intorno al meccanismo del radio sul virus rabido Travail déjà cité.

vations, de filtrer l'émulsion à travers du papier à filtre à larges pores.

En opérant ainsi, nous parvenons constamment à tuer ou à atténuer le virus rabique fixe soumis à l'action du radium et de manière que l'inoculation de la pulpe, chez le lapin, est absolument inoffensive.

Avec des expériences en séries, exécutées avec un échantillon de 2 centigrammes de radium à 100.000 U. R., nous avons aussi établi que, dans les conditions où nous sommes placés, il suffit de 2 heures d'action du radium pour neutraliser complètement le virus rabique, quand l'inoculation est pratiquée dans la chambre antérieure de l'œil, tandis qu'il faut 6 à 9 heures si l'épreuve est faite sous la dure-mère.

Nous devons d'ailleurs avouer que, après nos dernières recherches, qui ont démontré que la destruction du virus rabique *in vitro* a lieu exclusivement par l'action des émanations, nous nous proposons de recourir, dans l'avenir, à une disposition meilleure encore que celle que nous avons employée jusqu'à présent, et qui nous permettra d'expérimenter sur une masse plus grande de système nerveux rabique et d'obtenir un contact plus intime entre cette masse et les émanations.

Or, comment les autres observateurs ont-ils rempli cette première et si essentielle condition?

Dans les cas où le radium contenu dans un tube fermé à la lampe était mis simplement en contact avec les petits tubes contenant l'émulsion du virus (Calabrese), il est certain que cette condition a été complètement négligée, parce que, de cette manière, les émanations étaient entièrement exclues; dans d'autres, au contraire, nous ne pouvons pas juger d'une manière précise, mais il y a tout lieu de supposer qu'une partie de la pulpe du système nerveux a échappé à l'action des émanations, soit par suite de la présence de quelques particules de matière cérébrale, soit à cause de la trop grande hauteur de la colonne liquide soumise à l'action du radium, soit encore à raison d'une trop petite superficie de contact, soit enfin par suite d'une excessive dispersion des émanations dans le milieu ambiant.

Et nous sommes d'autant plus autorisés à le penser que beaucoup croient, avec Danysz, et comme nous le pensions, nous aussi, avant les derniers résultats, que les effets du

radium *in vitro*, de même que ceux qu'on observe chez l'animal, étaient déterminés par les radiations et non par les émanations ; c'est pourquoi, dans les recherches faites *in vitro*, on a tenu le plus grand compte des premières, en négligeant entièrement, ou à peu près les secondes.

Au contraire, on sait que *les radiations n'agissent nullement sur le virus contenu dans la matière morte* ; en conséquence, si l'on dispose l'expérience comme il a été fait dans nos dernières recherches¹, de manière à exclure absolument toutes les émanations, en laissant inaltérées les radiations, le radium n'exerce plus aucune action, *in vitro*, sur le virus rabique.

Du reste, le docteur Rehns², bien qu'avec une méthode différente, était arrivé, lui aussi, à cette même conclusion, à la suite d'expériences exécutées à l'Institut Pasteur, en collaboration avec M. Viala, qui prit part aussi aux recherches faites ensuite par M. Danysz.

D'autre part, on ne comprend pas que ce dernier, après avoir vu mourir des animaux avec un retard considérable, allant jusqu'à 2 mois, sur les lapins de contrôle, ait préféré s'arrêter aux résultats négatifs ou incomplets, plutôt que de rechercher de meilleures conditions d'expérimentation qui lui permettent d'obtenir, d'une manière constante, des effets positifs et complets.

Il faut remarquer aussi que, dans les inoculations d'épreuve, il n'est nullement opportun de se trop éloigner de ce qui se pratique ordinairement, en injectant, sous la dure-mère, d'excessives quantités d'émulsion rabique (1 c. c.), car celles-ci, à leur tour, peuvent compliquer l'expérience par des faits d'intoxication, en diminuant la résistance organique de l'animal (Danysz). Quant aux recherches sur l'animal, à la première condition mentionnée, de faire converger sur l'œil le plus grand nombre possible de radiations, nous devons en ajouter une autre, à savoir que, pour le bon succès de l'expérience, l'injection de 0,1 c. c. d'émulsion nerveuse à 1-2 0/0, doit être faite sous la dure-mère, dans le sens le plus strict du mot.

En effet, il résulte de nos recherches encore inédites que, dans ces conditions d'expérimentation, l'issue favorable est

1. *Intorno al meccanismo del radiosul virus rabido.* Travail cité.

2. REHNS, Sur quelques effets du radium, *C. R. de la Soc. de Biologie*, 18 mars 1905.

constante, au contraire, lorsqu'on pratique avec le virus une injection intracérébrale, les animaux soumis au même traitement que les précédents meurent en même temps que les animaux de contrôle.

Et cela se comprend facilement, si l'on songe à ce qui a été rappelé un peu plus haut, à savoir que les radiations agissent exclusivement par l'intermédiaire de la matière vivante, c'est-à-dire comme phénomène strictement vital, tandis qu'elles n'ont aucune action sur la pulpe de système nerveux dans laquelle le virus se trouve mêlé à la matière morte.

D'après ces faits, il est facile de comprendre que le virus contenu dans le foyer nécrotique du cerveau, déterminé par la piqûre de l'aiguille et par la compression qu'exerce la matière injectée, soit soustrait complètement à l'influence des rayons du radium, et constitue un foyer infectieux qui arrive facilement à vaincre les résistances opposées par le tissu environnant.

C'est pour cette raison que, dans nos expériences, nous cherchons à pratiquer l'injection subdurale le plus exactement possible, en pénétrant, avec l'aiguille, sous la dure-mère, d'une manière presque horizontale et en évitant toute espèce de lésion de l'écorce cérébrale sous-jacente.

On ne comprendrait pas, d'ailleurs, pourquoi, dans les expériences avec le radium, on s'éloignerait de ce qui se pratique ordinairement, ainsi que des conditions normales, en compliquant l'inoculation du virus de lésions traumatiques du cerveau, lésions qui peuvent influer grandement sur les résultats de l'expérimentation.

Or, nous ne savons pas si les expérimentateurs qui nous contredisent se sont rigoureusement conformés à cette manière de faire; en tout cas, nous avons cru de notre devoir d'appeler leur attention sur ce point.

Arrivons maintenant à la dernière partie, concernant les lésions qui peuvent être déterminées dans l'œil par le radium.

Nous avons affirmé, à ce propos que, dans nos expériences, il y a eu absence complète de toute lésion, aussi bien de l'œil que des parties environnantes, et cela, nous pouvons le confirmer aujourd'hui encore pour l'échantillon de 2 ctgr. de radium, auquel se rapportent exclusivement ces recherches et, qui, suivant le certificat annexé et portant la signature de Danne, a la

valeur de 100,000 U. R. par centigramme. Cela également dans le cas où le radium fut appliqué sur l'œil pendant une durée totale de 74 heures, réparties en 12 séances.

Au contraire, avec l'emploi d'un échantillon plus fort (1 deg. de radium pur à 500,000 U. R. par centigramme.), nous avons observé, nous aussi, même après 6 heures d'application, la chute des cils, la détermination d'une blépharite ulcéreuse, accompagnée de conjonctivite muco-purulente et suivie de symblepharon partiel, mais sans que celui-ci intéresse aucunement la cornée et l'œil.

Nous devons d'ailleurs faire observer, à ce propos, que nos idées touchant l'influence que le pouvoir de l'échantillon peut exercer sur la maladie se sont considérablement modifiées, nos dernières recherches nous ayant démontré que, *du moins dans certaines limites, l'efficacité, sur la rage, d'échantillons de radium de diverse puissance n'est pas en rapport direct avec la différence de leurs propriétés physiques ; de sorte que les effets des échantillons plus actifs sont un peu plus rapides que ceux des échantillons plus faibles, mais dans une proportion immensément plus petite que ce qu'on observe pour la différence de leur force radio-active.*

Ce fait étant établi, — et nous avons cherché aussi à en donner une explication plausible, — nous croyons que, chez l'homme, si l'on veut éviter les lésions des paupières, dont il a été parlé plus haut, on peut très bien appliquer un échantillon qui n'aît pas une puissance excessive, en compensant par la durée de l'application l'insuffisance dans la force radio-active.

Nous tenons, en outre, à déclarer que, pour le moment, nous nous occupons exclusivement de la question scientifique, qui a, par elle-même, une très grande importance et qui présente encore de nombreuses inconnues à résoudre; les applications pratiques viendront plus tard, et nous ne négligerons point, en temps voulu, de voir si, et en quelle mesure, les *postulata* de la science sont applicables à l'homme.

En attendant, nous pensons que si, avec le radium, on parvient aujourd'hui à guérir le lapin de la rage, il n'y a aucune raison pour qu'en, *dans les mêmes conditions*, on ne puisse pas espérer d'obtenir aussi les mêmes effets chez l'homme.

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie Charaire.